EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

ÜBER DAS

WESEN DER CHININWIRKUNG.

VON

DR. C. BINZ,

PRIVATDOCENTEN AN DER UNIVERSITÄT BONN.

MIT EINER TAFEL.

BERLIN 1868.

Verlag von August Hirschwald.

Unter den Linden No. 68.

P35613

Inhalt.

Seite.

Stand der Frage. — Angewandtes Präparat 1

Einfluss des Chinin auf Fäulniss 3
Einfluss des Chinin auf Gährung 15
Analogien beim Menschen und beim Thier 25

Einfluss auf die Lebensthätigkeit der farblosen Blutzellen . . 29
Prüfung anderer Stoffe in Bezug darauf 31
Theorie der milzverkleinernden Wirkung des Chinin . . . 33

Einfluss des Chinin auf Eiterbildung 35
Nachweis der quantitativen Abnahme der farblosen Blutzellen 47

Klinische Zusammenfassung 53
Chinin als Nervenmittel 55
Die rationelle Dosirung in zymotischen und entzündlichen Krankheiten 57
Andeutungen über die Verhältnisse seiner Resorption . . . 61

Digitized by the Internet Archive
in 2015

https://archive.org/details/b21730660

Die logisch nothwendig gewordene, wenn auch zu weit getriebene therapeutische Skepsis der letzten Jahrzehnte hat an dem alten Ruf der Chinarinde, insonderheit des Chinin, ihres hervorragendsten Bestandtheiles, nichts zu erschüttern vermocht. Aber weiter als dahin war man auch nicht gekommen. Wie das Anerkenntniss segensreicher Heilwirkung, so war das vollkommener Unklarheit über deren Vorgang und Wesen unbestreitbar geblieben. Die vielfachen Versuche, zu einer wissenschaftlichen Theorie darüber zu gelangen, ergaben kein Resultat [1]).

Als Beitrag zur Lösung dieser Aufgabe sollen nachfolgende Untersuchungen dienen. Sie enthalten das gesichtete und vervollständigte Gesammtresultat von Arbeiten, die durch mich und zwei meiner Zuhörer angestellt und zum Theil schon veröffentlicht wurden [2]). Ein sachliches Recht, diese Zusammenfassung und Ausführung schon jetzt zu geben, darf ich wohl darin erblicken, dass zwei feste Gesichtspunkte jener Frage gegenüber gewonnen sind.

Ich bediente mich bei meinen Versuchen ausschliesslich des neutralen chlorwasserstoffsauren Alkaloides, und

---

[1]) Vgl. Griesinger, Infections-Krankheiten. 1864. S. 67.

[2]) Centralblatt f. d. med. Wissenschaften. 1867. Nr. 20 (4. Mai). M. Schultze's Archiv. III. S. 383 f.

H. Herbst, Ueber die antiseptischen Eigenschaften des Chinin. Inaug.-Dissertation. Bonn. August 1867.

C. Scharrenbroich, Ueber das Chinin als Antiphlogisticum. Inaug.-Dissertation. Bonn. December 1867.

überall, wo demnach einfach von Chinin die Rede ist, hat man dieses Salz darunter zu verstehen. Dasselbe besitzt vor dem vielgebräuchlichen basisch schwefelsauren Präparate den Vorzug, dass es bei guter Bereitung, die freilich nicht allen Fabrikaten zukommt, noch in 60 Theilen Wasser von gewöhnlicher Zimmertemperatur bequem löslich ist, während das Sulfat gegen 800 Theile bedarf. Neutralisiren mit Schwefelsäure hebt bekanntlich diesen Nachtheil auf. Es würde das schon wegen des Verdrängens der alkalischen Reaction zu geschehen haben. Bei Verwendung des chlorwasserstoffsauren Salzes erspart man sich diese Manipulation.

1. Die fäulniss- und gährungswidrige Wirkung.

Meine Versuche gingen von der Frage aus, wie sich die Infusorien putrider Flüssigkeiten, die wir gemäss den Forschungen von F. Schulze, Schwann, Helmholtz, Pasteur u. A. als Keime und Erreger der Fäulniss anzusehen haben, gegen die gebräuchlichern fäulnisswidrigen Stoffe verhalten. In der Unterstellung, die Reaction der in der nämlichen Jauche entstandenen Protozoen könne trotz bedeutender Unterschiede an Gestalt und Grösse in den hauptsächlichsten Beziehungen zu antiseptischen Agentien keine wesentlichen Abweichungen von einem allgemeinen Gesetze darbieten, experimentirte ich zuerst mit den Paramecien und Colpoden der Heuaufgüsse. Von ihnen ist zwar nicht bewiesen, dass sie gerade Fäulnisserreger sind; möglich, dass man ihr Auftreten nur als Folge der durch Vibrionen und Bacterien[1]) eingeleiteten Vorgänge aufzufassen hat. Die relative Grösse jedoch, sowie ihre energischen Lebensäusserungen liessen sie zu Vorversuchen sehr geeignet erscheinen, und die spätern Resultate bei den andern, nachweisbar septogonen Formen rechtfertigten meine anfängliche Voraussetzung.

[1]) Ich habe meistens die von Ehrenberg eingeführte Nomenclatur angewandt. Sie passt zwar nicht überall zu den Resultaten neuerer Forschungen über die Beziehungen der kleinsten Organismen zu einander, dürfte der ärztlichen Welt jedoch am geläufigsten sein.

Die Versuche wurden so angestellt, dass mit Hülfe zweier Gläschen, die fast genau gleichschwere Tropfen fallen liessen, ein Tropfen Jauche auf den Objectträger gebracht, und ihm ein Tropfen der antiseptischen Lösung zugesetzt wurde. Nach raschem Durcheinandermischen mit einem Glasstäbchen wurde bei schwacher Vergrösserung untersucht und dann als Ausgangspunkt die Concentration des Giftes angenommen, wobei unmittelbar nachher sich eben noch schwaches Leben zeigte, das jedoch augenblicklich in durch Wasserzusatz nicht mehr aufzuhebenden Stillstand überging. Hierbei ist nicht zu übersehen, dass gemäss dem Alter der fauligen Flüssigkeit und einigen andern Umständen die Widerstandsfähigkeit der Protozoen eine verschiedene ist; es liegt dieselbe aber immerhin zwischen gewissen Grenzen und nimmt man die Durchschnittsziffer mehrerer Versuche, so findet sich für den Gesammtwerth der einzelnen Stoffe eine annähernd richtige Ziffer. Es ergab sich so eine von Chlornatrium und ähnlichen durch Wasserentziehung aus der Sarkode wirkenden Salzen aufsteigende Reihe, welche, wie zu erwarten stand, in den Haloiden gipfelte. Ich übergehe hier die Angaben über das Verhältniss der giftigen Wirkung, welche die Mehrzahl der geprüften 24 Stoffe im Vergleich zu einander darbot, und verweise etwaiges Interesse dafür auf die betreffende Abhandlung. Für uns steht zunächst die Frage nach dem Einfluss des Chinin in erster Reihe.

Nimmt man an, es werde Chinin in der jauchigen Flüssigkeit allein gelöst, statt dass wie bei meinen Versuchen die Hälfte davon reines Wasser war, so sieht man die Paramecien und Colpoden bei 1 zu 800 sofort absterben, bei 1 zu 2000 in einigen Minuten, bei 1 zu 20,000 in einigen Stunden, nachdem schon binnen kurzer Zeit die Zeichen begonnener Lähmung eingetreten sind. Später quellen die Thierchen auf und zerfliessen, nachdem sie sich im Innern körnig schwarz gefärbt, bald zu voll-

ständigem Detritus. Dass die Wirkung eine eigenartige ist, beweist u. A. das Verhalten zu andern Bitterstoffen. Das Salicin ist noch bei 1 zu 40 als vollkommen indifferent für die genannten Infusorien anzusehen; das chlorwasserstoffsaure Morphin wirkt noch bei 1 zu 120 nicht in einer Stunde tödtlich; santonsaures Natron verhält sich ganz ähnlich wie Morphin; und salpetersaures Strychnin wird bei 1 zu 200 einige Minuten lang ertragen. Von den nicht ätzenden Substanzen übertrifft nur hypermangansaures Kali das Chinin, und für die kleinsten Infusorien scheint auch das nicht einmal zu gelten. Den Haloiden am nächsten steht das Quecksilberchlorid. So gross wie sich von vornherein erwarten liesse, ist jedoch der Abstand zwischen diesem ätzenden Mittel und dem chemisch indifferenten Chinin nicht. Andere ätzende Salze, wie Zinkvitriol, Kupfervitriol und Chlorzink, und auch das Kreosot, stehen dem Chinin deutlich und in weiten Abständen nach. — Ganz ähnlich wie die Paramecien verhalten sich die kleineren Organismen gegen die genannten Stoffe, besonders gilt dies von den stärkeren Vibrionen, Spirillen und Bacterien. Die punktförmigen Monaden widerstehen am hartnäckigsten; ihre moleculäre Bewegung wird aber vielfach nur durch ihre chemische Vernichtung aufgehoben, und so bleibt es von diesen an der Grenze des Sichtbaren liegenden Körperchen überhaupt vielleicht fraglich, ob sie in allen Fällen organische Gebilde sind. Soviel ist sicher: hemmt das Chinin, wenn man es wirklich mit Monas (der Kernhefe oder dem *Micrococcus* Hallier's) zu thun hat, auch nicht ihre bekannte tänzelnde Bewegung, so gewahrt man bei nicht zu starker Verdünnung doch entschieden ein Hemmen ihrer Weiterentwickelung.

Ich habe die Infusionsversuche während der Ferien in mehrfachen Modificationen, so mit Seewasser und Landpflanzen, Seewasser mit Seepflanzen und süssem Wasser mit Seepflanzen wiederholt, und allenthalben das nämliche

feindliche Verhalten des Chinin gegen die Organismen solcher Jauchen gefunden. Selbstverständlich wurde bei Seewasser-Infusionen auch nur eine Lösung in gleichem Medium, meist 1 zu 500, verwendet. Auch die Infusorien des Strandes reagirten ohne Ausnahme, natürlich nur soweit sie mir zur Beobachtung kamen, sehr empfindlich auf das allgemeine Protoplasma-Gift. So liess sich das wiederholt bei der zierlichen Bacillaria paradoxa, allen Naviculae, den Nitzschiae und vielen anderen constatiren. Nur die Amöben einer Saline zeigten enorme Resistenz; ich war jedoch wegen Mangel an weiterm Material nicht in der Lage, diesen Punkt in seinen Einzelheiten weiter zu prüfen. Von den Infusorien der Süsswassersümpfe untersuchte ich eine ganze Reihe, und traf überall dasselbe empfindliche Verhalten gegen Chinin an. Die solche Wasser und auch den Schlamm der See bewohnenden Anguillulinen lebten in dem Gift noch lange fort, wenn schon die sie an Grösse übertreffenden Infusorien, z. B. Spirostomum ambiguum uud Stylonychia lanceolata längst zu Detritus zerflossen waren.

Um den Einfluss des Chinin auf die Keimung, Ernährung und Vermehrung niederster Organismen, also auf septische und zymotische Prozesse zu prüfen, stellte ich eine Reihe dahin zielender Versuche an. Die ersten und einfachsten davon hat Dr. Herbst in seiner Dissertation beschrieben. Sie thuen u. A. dar, dass Mehl der Leguminosen mit Wasser übergossen und 3 Wochen lang der Sonnenhitze ausgesetzt, bei Chininzusatz nur sehr schwer zu faulen beginnt. Beträgt dieser z. B. 3 Theile zu 500 der Infusion, so entstehen nur ganz verkümmerte Ansätze zur Vibrionenbildung und bei 1 zu 500 nur sehr unentwickelte Bacterien und eben solche Hefezellen. Der gewöhnliche Schimmel (Penicillium glaucum) kam bei ähnlichen Verhältnissen gar nicht oder nur sehr verkümmert zum Vorschein, während die unter den nämlichen Bedin-

gungen freigebliebenen oder mit andern Bitterstoffen versetzten Objecte die Pilzwueherung in allen Entwiekelungsgraden darboten. Am nächsten stellte sieh dem Chinin das Stryehnin. Infusionen von Leguminosenmehl oder Muskelfleisch boten beim Zusatz beider Stoffe von 1 zu 500 keinen deutliehen Unterselied dar; bei $^1/_5$ und $^1/_2$ zu 500 war derselbe zu Gunsten des sonst harmlosen Alkaloides sehr ausgesprochen.

Der Vergleich mit der fäulnissverhütenden Wirkung des Chlornatriums und des schwefelsauren Zinks gab in Versuehen, die ich selbst anstellte, ähnliche Resultate. Infusionen leieht faulender Substanzen, z. B. von Brod, versetzt mit den trocken abgewägten Salzen im Verhältniss von 1 zu 150, bewiesen deutlichst, dass Chinin unser Kochsalz ganz bedeutend und selbst den Zinkvitriol mit seiner sauern Reaetion weit übertrifft. In einer der am genauesten angestellten Versuehsreihe war das Chlornatriumpräparat am 15. Tage nach dem Ansatz von einer dicken Schimmeldecke ganz überwuehert — ein Präparat ohne allen Zusatz war sehon mehrere Tage früher davon beinahe aufgezehrt — die Zinklösung bot den Anfang sehr dichter Myeelien dar, die sehon Sporangien producirten, ausserdem viele und grosse Hefezellen und Vibrionen; die Chininlösung zeigte nur vereinzelte Monaden und Vibrionen mit träger Bewegung. — Am 20. Tage war das Zinkpräparat bedeekt mit einer Masse zarten Pilzgefleehtes; dazwischen viele eirunde, sieh langsam bewegende Zellen, die wie Schwärmsporen aussahen, zudem eine Menge von Hefezellen. Aueh der Inhalt des Chininkolbens war mit einer feinen hellgrünen Deeke überzogen. Es fand sieh in derselben aber nicht ein einziger Faden, sondern sie bestand nur aus Haufen von jungen Sporen, die alle ein gesehrumpftes und verkümmertes Ansehen darboten. Eine verhältnissmässig geringe Zahl hatte mässige moleeuläre Bewegung. Am 25. Tage war der Inhalt des Zinkkolbens mit grünlich-

schwarzen Schimmelmassen überwuchert; auf dem Chinin dieselbe Decke wie vorher; nur waren die jungen Sporen, woraus sie bestand, etwas kräftiger geworden. Von einer Entwickelung derselben zu Pilzgeflechten war auch jetzt noch nicht annähernd etwas zu gewahren. Das Zinkpräparat reagirte noch immer stark sauer, das mit Chinin versetzte ganz schwach alkalisch. — Am 60. Tage waren die Verhältnisse ungefähr dieselben geblieben. Beide Präparate hatten bis dahin, mitunter offen, im warmen Zimmer gestanden. Beim Zink waren die Brodkrumen zu einer schmierigen, mit dichtem Schimmel bedeckten Masse zerfallen, beim Chinin hatten sie ihre Form theilweise beibehalten. Dort fanden sich ausser den Pilzlagern noch massenhafte Hefezellen, hier nur Sporen (Monas und Vibrio Ehrenberg's) kleinster Art. Das Zinkpräparat hatte einen zwar nicht penetranten aber unangenehmen Geruch, das Chininpräparat war vollkommen geruchfrei.

Ein noch entschiedeneres Resultat gab der Vergleich mit dem arsenigsauren Kali, einem Salze, das so oft mit dem Chinin zusammen genannt worden ist. Die 6. Auflage der Preussischen Pharmacopöe schreibt es als Solutio arsenicalis s. *Fowleri* so vor, dass 90 Theile Lösung 1 Theil des Salzes enthalten; das Lösungsmittel ist nicht einfach Wasser, sondern dieses mit Weingeist und ätherischen Oelen (Spiritus angelicae compositus) versetzt. Die 7. Auflage hat den Weingeist und die ätherischen Oele entfernt, sonst das Verhältniss gelassen. Es scheint mir damit keine Verbesserung erzielt worden zu sein, denn jeder Apotheker weiss, dass die neue Arseniklösung im Sommer, wenn der Aufbewahrungsort nicht gerade sehr kühl ist, regelmässig Schimmel producirt, was die alte in Folge des Zusatzes von Alkohol nicht that. Ich fertigte nun ganz nach den Vorschriften der letzten Auflage der Pharmacopöe eine Unze Fowler'sche Lösung an, die gleiche Quantität nach der früheren Vorschrift mit Spiritus angelicae compositus,

und ein drittes Präparat mit Chinin, 1 zu 90 des nämlichen destill. Wassers. Die drei Lösungen wurden in Zweiunzenflaschen gefüllt, damit sie mit der Luft in Berührung blieben, gut verkorkt und in einen Trockenkasten gestellt, der fast andauernd 25 Grad R. darbot. Nach einer Woche war in der Arseniklösung o h n e Zusatz eine flockige weisse Masse entstanden, die unter dem Mikroskop sich als zierliches Mycelium erwies, feine Fäden mit vielen Kernen aber ohne Sporangien oder sonst deutliche Fruchtorgane. Zwischen ihnen lagerten grosse Mengen der Krystalle des arsenigsauren Salzes. Die beiden anderen Lösungen waren zu dieser Zeit und noch vier Wochen später vollkommen frei von jeder Pilzbildung oder einem merkbaren Ansatz dazu.

Ueber das Verhältniss zu der wie bekannt sehr energisch antiseptischen Wirkung des Quecksilberchlorids ergab sich folgendes: Am 1. November zerschnitt ich 3 Gramm gebratenes Fleisch mit einer scharfen Scheere in längliche Stückchen und füllte sie in einen Kolben, der 30 Gramm Wasser und 0,1 Sublimat, dessen also im Ganzen 1 zu 330, enthielt. Ebenso wurde eine Infusion von derselben Quantität mit Chinin 0,2, also 1 zu 165, angesetzt, beide wurden in der Nähe eines den ganzen Tag geheizten Ofens gestellt, und boten bei der Messung durch das Thermometer meistens 25—30 Grad C. dar. Der Kork wurde zeitweise etwas gelüftet.

Am 40. Tage nachher: Das Quecksilberpräparat ist mässig getrübt und von schwach talgartigem Geruch. Die Fleischstückchen sind unverschrt wie vor sechs Wochen, ihre Kanten und Ecken scharf. Das Mikroskop weist in der Infusions-Flüssigkeit eine ziemliche Anzahl Monaden (Micrococcus) nach, wovon jedoch nur einige wenige Bewegung zeigen.

Das Chininpräparat ist mehr getrübt, der Geruch ebenfalls schwach talgartig — von Fäulnissgeruch keine Spur. Ebenso sind die scharfen Formen der Stückchen durchaus unversehrt. Die mikroskopische Untersuchung

zeigt viele Monaden und Mengen kleinster Vibrio subtilis (Arthrococcus) mit lebhafter moleculärer, d. h. nicht lineär fortschreitender Bewegung.

Es ging daraus hervor, dass Chinin 1 zu 165 wohl im Stande ist, eine sonst leicht faulende Substanz vor Zersetzung und Maceration sehr zu schützen, dass Quecksilber-Chlorid jedoch in der halben Quantität mehr leistet. Mittlerweile hatte ich diese Infusions-Versuche zum Zweck des Auffindens eines annähernden Verhältnisses zwischen beiden Salzen wiederholt, wobei sich dann, für einen Zeitraum von drei Wochen, unter sonst günstigen und vollkommen gleichen Bedingungen ergab, dass bei dem Zusatz von 0,0130 Sublimat zu obiger Infusion die gleichen Formen und etwa auch Mengen von Keimen sich entwickelten, wie bei 0,2 Chinin. Es würde das annähernd darthun, dass 15—16 Theile Chinin ebenso fäulnisswidrig wirken, wie 1 Theil Sublimat. — Bei der Wiederholung solcher Versuche in Bezug auf Chinin sind genaue und gleichzeitige Controllversuche selbstverständlich durchaus nothwendig. Nur aus den relativen Wirkungen eines Mittels lässt sich sein Werth constatiren.

Ueber die Beziehungen des Alkaloides zu Fäulniss-Prozessen hat schon R. Gieseler vor einigen Jahren interessante Beobachtungen veröffentlicht [1]). Eine etwa $^4/_5$-procentige Lösung von schwefelsaurem Chinin mit etwas verdünnter Säure erhält frisches Muskelfleisch zur Sommerzeit bis zum Eintrocknen und darüber hinaus unversehrt.

---

[1]) v. Langenbeck's Archiv f. klin. Chirurgie. IV. S. 550—564. — Da mir zu jener Zeit das Archiv nicht regelmässig zugänglich war, so blieb mir die Arbeit Gieseler's bis vor Kurzem unbekannt.

Eine 1/5procentige Lösung des reinen Alkaloides thut dasselbe. Das Chinin übertraf in dieser Eigenschaft eine Reihe von andern Stoffen; so die Aloë, den Moschus, das Atropin, Morphin und Strychnin. Aber auch Körper von so anerkannt fäulnisswidrigen Eigenschaften wie Kreosot, Chlorkalk, Kochsalz und Arsenik blieben hinter dem Chinin zurück. Dem entsprach ganz der Erfolg äusserer Anwendung in einem Fall von umfangreicher carbunkulöser Entzündung, von Noma bei einem dreijährigen Kinde, von brandigem Decubitus, von diphterischer Halsentzündung, bei Brand eines transplantirten Lappens und endlich in Fällen von Caries oder Nekrose. Leider fehlen hier die Angaben über die Dosirung. Auch die chemischen Ursachen dieser Antisepsis werden von Gieseler nicht berührt. Es ist lediglich der praktische Gesichtspunkt, dieser aber wie es scheint mit grosser Sachkenntniss vertreten. Von einer Prüfung oder Wiederholung derartiger therapeutischer Versuche durch andere Chirurgen habe ich nichts erfahren. Der Gedanke, das chemisch indifferente Chinin könne als Antisepticum den Vergleich mit Kreosot, Chlorkalk und Arsenik aushalten, schien wohl den Meisten kaum der Prüfung werth.

Von der antiseptischen Wirkung des Chinin theilt Hallier in seiner neuesten Schrift [1]) Folgendes mit: »1 Drachme Fleisch, 2 Gran Chinium sulfuricum acidulum, 1 Dr. Wasser, 2 Dr. Stärkekleister wurden mit 20 Tropfen

---

[1]) Das Cholera-Contagium. Botanische Untersuchungen. 1867. S. 29.

Als »eines der besten Antiseptica, um das im Körper und vorzugsweise im Blut enthaltene Gift des Cholera-Contagiums zu neutralisiren«, finde ich das Chinin bei E. Jörg, Darstellung des Tropenklimas und der Tropenkrankheiten. Leipzig 1851, empfohlen. Zugleich heisst es aber auch, das Chinin belebe die Nerventhätigkeit des Darmkanals und des Sonnengeflechtes. Gründe sind für keine von beiden Behauptungen angegeben.

Cholera-Stuhl am 11. Juni [1]) im Isolirapparat der Temperatur von 25—30 Grad R. ausgesetzt. Am 16. Juni reagirte das Substrat schwach sauer, das Fleisch war durchaus fest und intact, der Kleister zeigte sich ganz unverändert, nur waren die Körner meist zu 10 bis 12 in grossen Ballen zusammengeklebt. Ausser schwacher Micrococcus- und etwas Arthrococcus-Bildung fehlte jede Pilz-Bildung. Es zeigt also dieser Versuch (1 Chinin zu 130 Lösung), dass man das Chinium sulfuricum acidulum ganz rationell als innerliches Desinfectionsmittel gegen den Pilz in Anwendung bringen kann, nur wird man schwerlich genügend grosse Quantitäten in den Körper einführen können.« Der Ueberschuss von Schwefelsäure in dem angewandten Chininpräparat drückt den Werth vorstehender Untersuchung etwas herab. Immerhin ist sie jedoch schon deshalb wichtig, weil wir ja auch das saure Salz innerlich verwenden dürfen, ohne den Verdauungsorganen gerade zu viel zuzumuthen. Die Schwierigkeit, das Chinin gegen die wahrscheinliche Ursache mit Erfolg anwenden zu können, beruht auf den heftigen Entleerungen besonders nach oben, die jedes Medicament sofort wieder entfernen. Ob es möglich sein wird, die rapide Entwickelung des Cholera-Micrococcus der Darmschleimhaut auf indirectem Wege von der Haut her durch Injectionen grösserer Chininmengen zu hemmen oder wenigstens zu mässigen, kann natürlich nur durch den klinischen Versuch entschieden werden. Jedenfalls ist es wahrscheinlich, dass der Krankheitsverlauf ein milderer sein würde, wenn es gelänge, die Infectionskeime und ihre Wucherung mit ihrem, dem Körper sonst unschädlichen Antagonisten auf irgend eine Weise in directe Berührung zu bringen.

---

[1]) Die Hallier'sche Schrift wurde fünf Monate nach dem Erscheinen meiner ersten Untersuchungen, zwei Monate nach dem der Herbst'schen Dissertation ausgegeben.

Leichter und einfacher dürfte sich das ergeben bei Intestinal-Affectionen, die nach den Beobachtungen von Malmsten [1]) und den ausführlichen Untersuchungen von Lambl [2]) durch die Anwesenheit niederster Organismen bedingt oder doch mindestens complicirt werden. Beide Autoren beschreiben uns die grössern, viel weniger als der Micrococcus widerstandsfähigen Formen, deren massenhafte Anwesenheit im Darmkanal mit allen Symptomen heftiger und zum Theil tödtlicher Enteritis einherging. Erbrechen war im Verlauf der betreffenden Zustände nicht constant vorhanden. Bei der ungemein grossen Empfindlichkeit, welche sämmtliche von Lambl schon vor dem Tode gefundenen Infusorien-Formen, die ich nach Beschreibung und Abbildung mit den von mir untersuchten identisch halten muss, meinen Versuchen gemäss gegen Chinin zeigen, lässt sich kaum bezweifeln, dass die Darreichung eines im Magen nicht zu leicht absorbirbaren Chininpräparates günstig gegen solche Anomalien im Dünndarm wirken müsse. Die parasitären Anhäufungen des Dickdarmes würden sehr wohl Klystieren zugänglich sein, und da von den chemisch indifferenten Stoffen keiner die Chininsalze an Giftigkeit für Infusorien und ihnen verwandte Körper erreicht, so wäre es auch hier in rationeller Weise angezeigt. Wer übrigens an der Möglichkeit zweifelt, dass Infusorien und Pilze die Ursache von entzündlichen Darmleiden sein können, dem möge die Kenntnissnahme der Lambl'schen Untersuchungen empfohlen sein. Die Bedeutung niederster Pflanzenformen für gewisse pathologische Prozesse der Verdauung hat vorher Frerichs schon nachgewiesen [3]).

---

[1]) Infusorien als Intestinal-Thiere beim Menschen. Virchow's Arehiv. XII. S. 302 f. Tafel X.

[2]) Beobaehtungen und Studien aus dem Franz Josef-Kinder-Spital in Prag. 1860. S. 354—371. Tafel 18.

[3]) Die Verdauung. Im Handwörterbuch der Physiologie. III. S. 803 und 870.

Die abnorme Milch- und Buttersäurebildung in den ersten Wegen und die ihr folgenden höchst lästigen Symptome, welche bis zum habituellen Erbrechen sich steigern können, hängen ohne Zweifel davon ab; und es beruht auf diesem Zusammenhang die bekannte günstige Wirkung des Kreosot oder nach Naunyn des Benzin in solchen Fällen. Dass auch die sogenannte Sommerdiarrhöe des ersten Kindesalters, besonders bei künstlicher Ernährung statt der Brust, auf abnormer Zersetzung des Zuckers und Stärkemehls durch Vibrionen bernht, ist mir durch einige Untersuchungen derartiger frischer Stuhlentleerungen wenigstens wahrscheinlich geworden. Man dürfte in solchen Fällen jedoch kaum nöthig haben, zum Chinin zu greifen, da minutiöse Reinlichkeit, Auskochen der Milch und der zu gebrauchenden Gefässe nebst Darreichung des Weingeistes in der Form südlicher Weine gewöhnlich zum Ziele führt. — Ob übrigens auch alle niedersten Organismen und unter allen Umständen auf Chinin, selbst bei grösserer Concentration, empfindlich reagiren, kann natürlich erst durch weitere Einzelversuche entschieden werden.

Die mikroskopisch gewonnene Erfahrung, dass auch die verschiedenen Formen der Vibrionen sich sehr empfindlich gegen Chininlösungen verhalten, führte mich zu dem Gedanken, ob wohl der Vorgang der Buttersäuregährung durch Chinin wesentlich gehemmt werden könne. Diese Gährung steht im engsten Zusammenhang mit einer massenhaften Bildung von Vibrionen. So viel mir bekannt, war F. Schulze in Rostock der Erste, welcher darauf aufmerksam machte [1]). Er lässt es dahingestellt, ob sie

[1]) Chemie für Landwirthe. 1853. II. S. 224.

die eigentlichen Erreger jenes Prozesses sind oder nur in den Bedingungen desselben den Heerd ihrer Entstehung und Existenz finden. In neuerer Zeit hat Pasteur auf Grund mehrfacher Experimente mit Bestimmtheit sich dahin ausgesprochen, dass ausschliesslich die Vibrionen das Ferment der Buttersäuregährung seien [1]). Absehend davon, ob dieses als absolut bewiesen gelten könne, musste ich gleichwohl vermuthen, dass bei dem graden Verhältniss, worin Vibrionen und jene Gährung zu einander stehen, das Gift für die einen ein Hemmniss für die andere werde. Diese Vermuthung bestätigte sich durch das Experiment vollkommen. Ich verfuhr zur Herstellung des Gährungs-Prozesses gemäss einer Angabe F. Schulze's folgendermassen:

Ein Glaskolben wurde mit 45 Gramm Milch, 45 Wasser, 60 Traubenzucker und 30 geschlemmter Kreide bis nahezu an den Rand gefüllt; ein zweiter Kolben ebenfalls, erhielt ausserdem aber einen Zusatz von 1,0 Gramm (in jenem Wasser gelösten) Chinins, also $\frac{1}{180}$ der ganzen Mischung. Beide wurden nach gehörigem Schütteln mit wohlschliessenden Kautschukstöpseln versehen, die je zwei Oeffnungen hatten. In die eine wurde ein Thermometer, wie es zu Temperaturmessungen beim Menschen gebräuchlich ist, gutschliessend eingeführt; in die andere Oeffnung ebenso eine an beiden Enden spitzwinkelig gebogene Glasröhre. Die freien Enden beider Glasröhren mündeten in zwei mit Quecksilber gefüllte, in einer Wanne stehende graduirte Röhren, die dazu bestimmt waren, die bei der Gährung sich entwickelnden Gase, Kohlensäure und Wasserstoff, aufzufangen und quantitativ zu bestimmen. Der ganze Apparat wurde darauf in ein Digestorium gestellt und dieses so geheizt, dass die Temperatur des Inhaltes

[1]) Animalcules infusoires vivant sans gaz oxygène libre et déterminant des fermentations. Comptes rendues. Paris. 1861. S. 344.

der beiden Kolben nicht viel unter 30 Grad C. und nicht über 42 Grad C. stieg.

Beide Kolben hatten, ehe sie so vorgerichtet wurden, 24 Stunden lang offen gestanden. Ich that dies, um dadurch eine grössere Anzahl von Gährungskeimen in denselben zu erhalten. Während dieser Zeit hatte sich in dem Chininkolben das Casein der Milch von dem Serum getrennt. Letzteres schmeckte stark bitter. Die Gerinnung in dem freien Kolben erfolgte ebenfalls, aber etwa 24 Stunden später. Am 3. Tag des Stehens im Digestorium sind übergegangen

mit Chinin . . . . . 4 Cub.-Cmtr. Gas,
ohne Chinin . . . . . 24,0 » »
und . . . . . 9,0 » Serum,

dies weil der Prozess zu stürmisch vor sich ging und der Zwischenraum zwischen Gährungsflüssigkeit und Leitungsrohr nur sehr gering war. Die Heizung wurde etwas niedriger gehalten.

Am 9. Tage hatten die Kolben entwickelt

mit Chinin . . . . . 4,5 C.-Cmtr. Gas,
ohne Chinin . . . . . 370,0 » »
und . . . . . 9,0 » Serum.

Das Auffangen der Gase wird nun unterbrochen. In jede der beiden Röhren liess ich sodann ein Stück Aetzkali aufsteigen und blies mit der Pipette in die eine ohne Serum etwas Wasser nach. Am folgenden Morgen waren von den Gasen noch übrig in der graduirten Röhre des Kolbens

mit Chinin . . . . . 4,5 C.-Cmtr. Gas,
ohne Chinin . . . . . 17,0 » »

Es folgt daraus, dass in dem einen Kolben sich keine erkennbare Quantität CO_2 entwickelt hatte, während sie in dem andern, wenn man die von dem mit übergegangenen Serum absorbirte Quantität vernachlässigt, die Ziffer von 353 C.-Cmtr. erreichte. Die 4,5 C.-Cmtr. bestanden, wie

wir später sehen werden, aus atmosphärischer Luft, die in Folge der höheren Temperatur aus dem Kolben ausgetreten war.

Es bleibt mir noch zu bemerken übrig, dass für den Gährungsprozess in dem Chininkolben günstigere Bedingungen insofern vorhanden waren, als er tiefer im Digestorium als der andere Kolben stand und darum fast ohne Ausnahme gegen 2 Grad mehr darbot. — Die mikroskopische Untersuchung ergab in seinem Inhalt nirgends eine Spur von Vibrionen; in der gährenden Flüssigkeit dagegen fanden sie sich in grosser Menge, allerdings in feinster Form und nur wenige mit gradliniger Bewegung.

So beweist denn die Bildung einer Menge von CO_2 und Vibrionen einerseits wie die völlige Abwesenheit beider anderseits, dass jener Zusatz von $\frac{1}{180}$ Chinin zu dem Inhalt des Kolbens während neun Tagen im Stande war, die Buttersäuregährung selbst in ihren geringsten Anfängen zu verhindern. —

Zur genauern Controlle und behufs quantitativer Bestimmung der Gase wiederholte ich den Versuch in ganz derselben Weise. Nur nahm ich einige Gramm weniger Gährungsmischung, um das Uebergehen von Serum zu verhüten und setzte nur $\frac{1}{360}$ Chinin zu, um den Einfluss einer doppelt kleineren Quantität des hemmenden Stoffes zu prüfen. Die zu diesem Versuche angewandte Milch hatte einige Stunden in einem Gefäss gestanden, das noch von dem vorigen Male her ungereinigt geblieben war. Es mag sich daraus der rasche Gang der Gährung erklären, denn bereits am Ende des dritten Tages hatte ich in dem Kolben

ohne Chinin . . . . . 355 C.-C. Gas,
mit Chinin . . . . . 2,5 » »

und zugleich waren trotz aller Vorsichtsmassregeln dort 40 C.-C. Serum mit übergegangen. Am zehnten Tage betrug die Quantität der Gase

ohne Chinin . . . . . 815 C.-C.
mit Chinin . . . . . 33 »

Es war also, wie es schien, auch in dem Chininkolben die Gährung in Gang gerathen. Leider war auch hier etwas Serum, im Ganzen 5 C.-C., mit übergegangen. Das Auffangen der Gase wurde jetzt unterbrochen und in beiden Röhren Aetznatron zugesetzt. Nach vollständiger Absorption der CO_2 blieb in der einen Röhre 72, in der andern 22,5 C.-C. Gas zurück.

Um nun zu untersuchen, wieviel Wasserstoff in beiden Eudiometern übrig geblieben, wurden zu wiederholten Malen elektrische Funken durchgelassen. Bei Gegenwart einer nicht zu geringen Quantität dieses Gases musste sich in Folge seiner Verbrennung durch den Sauerstoff der unzweifelhaft vorhandenen Luft eine Volumsabnahme in der Röhre zeigen. Dieselbe trat jedoch trotz der kräftigsten Funken nicht ein. Jene 72, und consequenter Weise auch die 22,5 C.-C. bestanden demnach wesentlich aus der atmosphärischen Luft der beiden Kolben und ihres Inhaltes [1]).

Der Inhalt des von Chinin freigebliebenen Kolbens wurde nun noch mikroskopisch untersucht und ergab abermals eine ziemliche Anzahl kleinster Vibrionen. Ferner wurde sein Serum abfiltrirt und destillirt. Das Filtrat in ein Geisler'sches Vaporimeter gebracht, zeigte keine Spur von Alkohol, was bei der Abwesenheit des Wasserstoffs vielleicht zu vermuthen war. Dagegen liess sich in dem dicklichen Bodensatz des Kolbens deutlich die Buttersäure nachweisen. Ein Theil dieses Bodensatzes wurde vorsichtig abgedampft mit Schwefelsäure behandelt, der gebildete schwefelsaure Kalk durch Alkohol gefällt und daraus ein Rückstand gewonnen, der den penetranten Geruch nach

---

[1]) Die theoretische Formel der Buttersäuregährung aus Zucker verlangt gleichgrosse Volumina H und CO_2. In meinen beiden durchaus genauen Versuchen trat das nicht ein. Aus den Andeutungen einzelner Lehrbücher scheint hervorzugehen, dass H sich erst in späteren Stadien der Gährung zeigt.

ranziger Butter auf das Bestimmteste darbot. Die genauere Untersuchung von dem Inhalt des Chininkolbens war unter solchen Umständen überflüssig, ebenso wie die jedesmalige Registrirung der Quecksilberhöhe. Als nicht zu verkennendes Maass für die Hemmung der Gährung genügte die vorher angeführte enorme Differenz in der Menge der gebildeten Kohlensäure.

Die bisher mitgetheilten Thatsachen wurden festgestellt, indem ich von jener ersten Beobachtung über den Einfluss des Chinin auf die belebten Organismen in der Pflanzenjauche aus- und weiterging. Es trifft damit zusammen, was Buchheim und Engel in ihren Untersuchungen über den Einfluss der Bittermittel gefunden hatten[1]). Chinin hemmt die weingeistige Gährung, und zwar mehr wie Salicin, Phlorrhizin, Cinchonin und Morphin, weniger wie Strychnin. Der Unterschied zwischen Chinin und Strychnin wird jedoch als nicht sehr bedeutend gefunden und fällt einmal sogar (Versuch VIII genannter Autoren) zu Gunsten des Chinin aus. Ich möchte glauben, dass einzelne von jenen Beobachtern selbst angeführte Ungenauigkeiten jenen Theil des Resultates veranlassten, denn nach dem, was ich bei Fäulnissversuchen von beiden Alkaloiden unzweideutig gewahrte, wirkt Strychnin weniger giftig auf die Keime ein, als das andere. Jedenfalls kann es nicht die Bitterkeit als solche sein, welche den Maassstab für den gährungswidrigen Einfluss abgibt. Strychnin ist nach Buchheim und Engel gemäss der Verdünnung, worauf die Geschmacksnerven noch reagiren, beinahe 5mal bitterer als Chinin; ein Verhältniss, was sich beim Hemmen

[1]) Beiträge zur Arzneimittellehre. I. Heft. 1849. S. 89–93.

von Gährung und Fäulniss auch nicht annähernd wiederfindet.

Die Frage, welche jene Forscher nach dem nähern Grunde aufwerfen, warum jene Stoffe die Gährung stören, wird sich durch das bisher Gefundene für das Chinin dahin beantworten, dass auch die Weiterentwickelung der Hefenkeime als bestimmte Protoplasma-Thätigkeit von ihm in specifisch giftiger Weise beeinträchtigt wird. Es bleibt dabei sich ziemlich gleich, ob wie Manche wollen scharf zwischen Hefebildung und Hefewirkung unterschieden und die Alkoholgährung nur auf letztere zurückgeführt wird. Denn das wird als unzweifelhaft zugegeben, dass die Keime, von denen die Selbstgährungen eingeleitet werden, nichts anders als die in der Atmosphäre schwebenden Sporen oder Samen verschiedener Schimmelgattungen sind [1]).

Von dem Prozess der eigentlichen Gährung, der wie die Fäulniss nachweisbar durch lebende Organismen, sei es nun direct oder indirect, veranlasst wird, wandte ich mich zu jener gährungsähnlichen Umsetzung der Glykoside durch ein dem Pflanzenreich entstammendes Ferment. Die bekanntesten Beispiele hiervon sind die Zersetzung des Amygdalin der bittern Mandel und des Salicin der Weidenrinde durch die stickstoff- und schwefelhaltige Synaptase (Emulsin) der süssen und bittern Mandel. Man hat bisher angenommen, dass dieser Vorgang rein chemischer und nicht vitaler Natur sei, dass demnach hier eine Gährung ohne lebendes Ferment vorliege. Gerade diese Erwägung hatte mich zuerst zu der Prüfung jener Prozesse durch Chinin veranlasst, weil es mir interessant schien, zu erfahren, ob auch solche Art von Contactwirkung vielleicht unter seinem hemmenden Einfluss stände. Freilich war

---

[1]) Liebig's Handwörterbuch der Chemie, red. von v. Fehling. 1864. 9. Band. S. 610.

mir die rein chemische Natur der Umsetzung des Amygdalin in Blausäure, Bittermandelöl und Zucker und des Salicin in Saligenin und Zucker auf diesem Wege (ähnliche Zersetzungen können bekanntlich auch durch Behandeln des Amygdalin und Salicin mit verdünnten Säuren erzielt werden) aus mehrfachen Gründen schon zweifelhaft geworden. Zuerst weil wie bekannt das Ferment des Emulsin durch kochendes Wasser seine Wirksamkeit verliert, ebenso wie Hefe, Vibrionen und ähnliche Körper; sodann aber weil Bewegung und Form der feinsten Partikelchen einer frischen Mandelmilch oder von etwas Emulsin mit Wasser befeuchtet unter dem Mikroskop sehr deutlich an das Aussehen von anderen anerkannt belebten Formen und weniger an einfache Molecularbewegung erinnerten. Mittlerweile theilte J. Lüders in Kiel als feststehend mit, dass selbst in den festen Geweben der Samen die Schimmelkeime sich nachweisen lassen, wenn man die Samen fein zertheilt und dann wie Sporen in Flüssigkeiten cultivire. Süsse Mandeln enthalten die Keime so reichlich, dass durch die Menge derselben Fleischwasser nach 24 Stunden ebenso getrübt wird, wie durch Aussaat von Sporen. In Zuckerlösung erzeugten sie in drei Tagen Hefe [1]). Wenn nun auch in Folge der Lüders'schen Untersuchungen Gährungsvorgänge, die durch Emulsin herbeigeführt werden, vielleicht nicht mehr zu den rein chemischen Umsetzungen gezählt werden dürfen, so führte ich trotz der Abnahme des Interesses an der Entscheidung der Frage — denn dass Schimmelkeime in ihrer Entwickelung durch Chinin ganz bedeutend gehemmt werden, wusste ich bereits — doch noch folgende Versuche aus:

Krystallinisches Amygdalin 5,0 Gramm werden in 55 Wasser gelöst und mit 1,0 Emulsin versetzt. Diese ganze

---

[1]) Ueber Abstammung und Entwickelung von Vibrio lineola (Bacterium termo *Dujardin*). M. Schultze's Archiv. III. S. 338.

Mischung wird dreimal ausgeführt und in Stehcylinder 0, I und II gebracht. In I werden 0,24 Chinin (1 zu 250 des Ganzen), in II werden 0,48 Chinin (1 zu 125) gelöst. Die Cylinder werden darauf mit Glasstöpseln versehen in das Digestorium gestellt und bleiben hier unter öfterm Umschütteln einige Tage lang bei einer Temperatur von 30 bis 40 Grad stehen. Schon vor Ablauf dieser Zeit ist das Aussehen von

0 undurchsichtig und gesättigt gelb,
I undurchsichtig und weniger gelb,
II halbdurchsichtig und weiss.

Eine Probe von 0 wird mit Aether geschüttelt und der durch den Scheidetrichter getrennte Aether verdampft. Es ergibt sich, dass die gelbe Färbung von dem neugebildeten Bittermandelöl abhängt, was also bei dem stärksten Chininzusatz am geringsten vertreten ist.

Durch wiederholtes Schütteln mit Aether wird aus allen drei Präparaten das ätherische Oel und das Chinin entfernt. In dem Rest werden die Eiweissstoffe des Emulsin durch Erwärmen coagulirt und dann abfiltrirt. Das wasserklare, nur den etwa gebildeten Traubenzucker und das übrig gebliebene Amygdalin enthaltende Filtrat wird in das Saccharimeter von Solcil gebracht, wobei sich ergibt, dass

0 die Polarisations-Ebene um + 11°,
I » » » » + 7°,
II » » » » + 3° dreht.

Das zum Theil noch vorhandene Amygdalin konnte vernachlässigt werden, da es links (—) dreht, mit dem rechtsdrehenden Zucker für diese Untersuchung also correspondirend wirkte. Demnach bestätigte auch die relative Quantität des unter dem Einfluss der Fermente des Emulsin gebildeten Zuckers, dass Chinin die Gährung des Amygdalin zu hemmen im Stande ist.

Dieser Versuch wurde ganz in ähnlicher Weise wie-

derholt und dabei die Quantität des gebildeten Bittermandelöls genau bestimmt. Es ergab sich für

0	eine	Production	von	0,596 Grm.
I	»	»	»	0,244 »
II	»	»	»	0,232 »

Sein Resultat stimmte demnach mit dem des vorigen überein. Es war mir dies trotz der oben besprochenen Gründe für die Auflösung der durch Emulsin angeregten Gährung in einen vitalen Vorgang um so interessanter, als ich in einem Aufsatz von Dr. Lex[1]) die Mittheilung fand, Crookes in England gebe an, dass der Zusatz von Carbolsäure keinen Einfluss auf die Umwandlung des Amygdalin durch Emulsin darbiete. Die quantitativen Mischungsverhältnisse sind freilich dabei nicht mitgetheilt. Es existirt kein einziges Hemmungsmittel von Gährung und Fäulniss, was nicht bei zu grosser Verdünnung wirkungslos bliebe, wie dies schon das Schimmeln schlechter Weine darthut. Es kommt in warmen Kellern zu Stande, weil der Gehalt an Alkohol, sonst eins der heftigsten Gifte für niederste Organismen, ein zu geringer ist.

Ganz gleich wie das Amygdalin verhält sich das Salicin. In drei Reagensgläschen werden je 10 Gramm Wasser, 0,25 Salicin und 0,1 Emulsin eingefüllt. Das eine (II) erhält ausserdem 0,04, das andere (I) 0,02 Grm. Chinin, das dritte (0) bleibt frei. Die Gläschen stehen im gewöhnlich erwärmten Zimmer, werden zuweilen umgeschüttelt und drei Wochen später filtrirt. Es läuft eine schleimig aussehende Flüssigkeit durch. Concentrirte Schwefelsäure im Ueberschuss gibt auf Zusatz gleicher Menge zu gleichen Theilen der Gährungsmischung bei allen dreien eine schöne rothe Färbung, es ist also noch unzersetztes Salicin vorhanden; jedoch ist die Färbung am deutlichsten und in-

---

[1]) Beiträge zur Desinfections-Frage. Berl. klin. Woehenschrift. 1867. Nr. 39.

tensivsten bei II, weniger bei I, noch weniger bei 0. Ferner gibt Eisenchloridlösung bei allen eine tiefblaue Färbung, es hat sich also in allen Saligenin gebildet. Die Reaction desselben ist am intensivsten bei 0, weniger bei I, noch weniger bei II. Der Chininzusatz hat demnach, und zwar in ungefährem Verhältniss seiner Stärke, den Umsatz des Salicin zu Saligenin (und Zucker) hemmend beeinflusst. Dass derselbe auf die betreffenden Reactionen ohne Einfluss war, wurde selbstverständlich durch Controllversuche geprüft.

Auch diesen Versuch habe ich wiederholt und das gleiche Resultat erhalten. Bei der Deutlichkeit der Abstände in der Reaction verzichtete ich vorläufig auf quantitative Bestimmungen. Es ist übrigens bei der Anstellung dieser Gährungsprozesse darauf zu achten, dass man die Quantitäten der Glykoside und des Chinin nicht zu stark nimmt. Man erhält sonst Mischungen, worin diese nicht ganz aufgelöst sich befinden, und daraus resultiren später leicht Unklarheiten bei der Bestimmung der Umsatzproducte. Ein sicheres Verhältniss der Löslichkeit lässt sich im Voraus nicht gut angeben wegen der ungleichen Reinheit der hier ebenfalls in Betracht kommenden zugesetzten Emulsinpräparate. — Im Uebrigen schien mir in diesem Versuche Alles darauf hinzuweisen, dass die Umsetzung durch Emulsin eine sehr energische ist. Ich verwandte ein ziemlich altes Präparat. Da es mit dem Alter an fermentativer Kraft sehr verlieren soll, so wäre von frischbereitetem trotz des Chinin noch mehr zu erwarten gewesen. —

Die Gährungsversuche stellte ich in dem neuen chemischen Laboratorium der landwirthschaftlichen Academie zu Poppelsdorf an. Es ist mir eine angenehme Pflicht, Hrn. Prof. Freytag bei dieser Gelegenheit meinen besten Dank für mannigfache Zuvorkommenheiten zu sagen.

Durch die bisherigen Untersuchungen ist bewiesen, dass neutrales Chinin in nicht zu verdünnter Form vielfach energisch fäulniss- und gährungswidrig wirkt, und dass es in Bezug auf die Fäulniss eine Reihe sonst differenter Stoffe weit übertrifft. Das gilt nun streng genommen nur für derartige Prozesse ausserhalb des thierischen Organismus. In Bezug auf das menschliche Blut harrt die volle Lösung der Frage noch der Sicherstellung theilweise schon gewonnener pathologischer Grundlagen. Wer mit den Erscheinungen am Krankenbett vertraut ist, wird indess zugestehen, dass für acute Infections-Zustände kein Bild besser und in allen Hauptbeziehungen zutreffender gewählt sein kann, als das der Fermentation, Zymosis, Gährung.

Reichen wir bei Krankheiten, die nachweisbar durch Aufnahme fauliger Stoffe ins Blut entstanden sind, Chinin in grössern Gaben, so sehen wir theils Heilung, theils Besserung eintreten. Beides prägt sich in vorzüglichster Weise aus in raschem und deutlichem Abfall der Fieberwärme, wie sie durch das Thermometer gemessen wird.

Zur Erklärung dieses antifebrilen Einflusses liegen drei Möglichkeiten vor: 1) Die Wirkung des Chinin auf das Herz, 2) auf das Nervensystem, 3) auf die chemischen Vorgänge in Lymphe und Blut.

Es ist leicht nachzuweisen, dass 1) ausgeschlossen oder doch auf einen sehr geringen Antheil zurückgeführt werden muss. Man beobachtet häufig — wie Liebermeister[1]) nach einer Behandlung von 176 Fällen von Abdominal-Typhus mit Chinin es gut zusammenfasst —, dass die Pulsfrequenz zu sinken beginnt, nachdem die Temperatur bereits niedriger geworden ist, oder dass der tiefste Stand

[1]) Ueber die antipyretische Wirkung des Chinin. Archiv für klin. Medicin. III. S. 61.

der Pulsfrequenz später eintritt, als der tiefste Stand der Temperatur, oder dass endlich auch das Wiederansteigen der Pulsfrequenz dem der Temperatur nachfolgt. — In Betreff von 2) müssen wir das Unzureichende der bisherigen Erfahrung gestehen. Man weiss, dass nach der Durchschneidung der Vagi kein Fieber zu Stande kommt[1]), und dass die Temperatur in Theilen sich erhöht, deren Gefässnerven durchschnitten sind. Von der Wirkung des Chinin aber auf das Nervensystem warmblütiger Thiere ist kaum mehr bekannt, als dass es in starken Dosen Trunkenheit, Hinfälligkeit und zuweilen Krämpfe erzeugt, und von specifischen Beziehungen zum Vagus und Sympathicus habe ich bei mehrfachen frühern und jetzigen Versuchen an Warmblütern nichts wahrgenommen. —

Für 3) besitzen wir mancherlei Anhaltspunkte in bisherigen Erfahrungen pathologischer und mikroskopisch-anatomischer Art.

Es ist dermalen unbestritten, dass die Malaria-Krankheiten, viele Typhen, die Pyämie der Chirurgen, und wie die Untersuchungen seit Semmelweis deutlich darthun, das Puerperal-Fieber[2]) Fermentations-Vorgänge sind, die durch Aufnahme septischer Stoffe ins Blut verursacht werden. Diese Stoffe sind verschiedener Natur, wie es ihr Einfluss auf den Stoffwechsel ist. In der Hauptsache, der Erregung von krankhaften, mit hoher Temperatur und raschem Verfall einhergehender Umsetzung der Gewebebestandtheile, stimmen sie miteinander überein. Bei einem Theil von ihnen reproducirt sich das Ferment und wird leicht übertragbar, bei einem andern ist das noch zweifelhaft. Dass dieses Ferment wie bei sonstigen Gährungs- und Fäulnissvorgängen ein niederster Organismus ist, be-

---

[1]) C. O. Weber, Ueber Pyämie, Septicämie und Fieber. Deutsche Klinik. 1861. Nr. 48 u. ff. Sep. Abd. S. 80.

[2]) Veit, in Virchow's Path. u. Ther. 1867. S. 677 ff.

darf der Entscheidung in letzter Instanz. Brauell fand zahlreiche Vibrionen im Blut noch lebender, künstlich mit Anthraxgift inficirter Schafe [1]). Tigri theilt mit, im Blute Thyphöser mehrmals Bacterien gesehen zu haben [2]). Coze und Feltz berichten, dass im Blute noch lebender Typhöser und Variolöser niederste Infusorien, und zwar in beiden Affectionen von verschiedener Form, in grosser Anzahl auftreten [3]). Auch bei solchen Vorkommnissen, wo die Entscheidung durch das Experiment so sehr schwierig ist, tritt uns die Frage entgegen, ob Folge oder Ursache. Vielleicht sind die neuesten Untersuchungen von Lüders und Hensen geeignet, die Entscheidung zu fördern. Nach ihnen erzeugen sich Vibrionen in jedem Theile des Thierkörpers, auch wenn er dem Innern desselben entnommen und mit grösster Vorsicht das Eindringen von Keimen abgehalten wird. Beobachtet man einen Blutstropfen, der sehr dünn über eine Glasplatte gestrichen ist, mit starker Vergrösserung und genügender Sorgfalt, so findet man immer einzelne Vibrionenstäbchen darin, und in manchen Fällen auch kleine Häufchen derselben. Doch sind sie mit seltenen Ausnahmen ohne Bewegung. Diese tritt erst bei Zersetzung und Fäulniss des Blutes ein [4]). Die Experimente zum Nachweis, dass auch in grössern Blutmengen, die thierischen Körpern entnommen waren, ohne dass sie mit der Luft in Berührung kamen, die in Rede stehenden Keime gefunden wurden, will ich hiermit nur andeuten, da

---

[1]) Versuche und Untersuchungen, betreffend den Milzbrand des Menschen und der Thiere. Virchow's Archiv. XI. S. 132—144. Weitere Mittheilungen über Milzbrand und Milzbrandblut. ibid. XIV. S. 432—466.

[2]) Comptes rendues. Bd. 57. S. 633. Bd. 62. S. 294.

[3]) Recherches expérimentales sur la présence des infusoires et l'état du sang dans les maladies infectieuses. Strassburg. 1866. S. 27, 63, 81.

[4]) a. a. O. S. 328. Tafel XIX.

eine Beurtheilung derselben die Kenntnissnahme des sehr interessanten Original-Aufsatzes verlangt. — Aber nicht nur die fauligen, sondern auch die einfach entzündlichen Affectionen des Blutes, wie sie u. A. das gewöhnliche Wundfieber charakterisiren, sind Fermentations-Vorgänge, die von dem entzündlichen Zerfall der Gewebe an der (nicht putriden) Wunde veranlasst werden. O. Weber injicirte, nachdem er die Unschädlichkeit defibrinirten gesunden Blutes geprüft, Hunden 6 bis 8 Drachmen defibrinirtes Blut eines anderen am Wundfieber leidenden Hundes und erhielt jedesmal ausgeprägte Fiebererscheinungen, einmal bei Wiederholung der Injection heftiges hektisches Fieber, Entzündung verschiedener Organe und Tod binnen 13 Tagen von der ersten Injection an[1]). Der Erfolg wird von dem Experimentator selbst ganz ebenso in dem von mir angeführten Sinne gedeutet, wie seine eclatanten Resultate früherer Versuche über Bewirkung künstlicher Septicämie.

---

[1]) A. a. O. S. 78—89.

2. Die entzündungswidrige Wirkung.

Von der giftigen Wirkung, die das Chinin auf Protozoen mit energischer Protoplasma-Bewegung hat, ausgehend — ich prüfte vorzugsweise die Vorticella campanula der Lemna unserer stehenden Gewässer, die Actinophrys Eichhornii und die Amoeba diffluens, ebenfalls süssem Wasser entnommen — versuchte ich seine hemmende Kraft auch an den selbstständigen Bewegungen der weissen Blutkörperchen, wie sie zuerst kurz durch Lieberkühn[1]) und später durch M. Schultze ausführlich und mit der wichtigen Modification künstlicher Erwärmung auf seinem heizbaren Objecttisch beschrieben wurden[2]). Der Kürze halber gehe ich nicht näher auf diese Erscheinungen ein, sondern setze dieselben als ihrer Wichtigkeit wegen genügend bekannt voraus.

Mischt man einen der Fingerspitze bald nach eingenommener Mahlzeit entzogenen Bluttropfen mit reinem Serum, unter den von mir ausführlich mitgetheilten Anordnungen und Cautelen[3]), so sieht man die amöboiden Bewegungen der farblosen Zellen in ungeschwächter Weise vor sich gehen. Setzt man dem so in Bezug auf seine Unschädlichkeit geprüften Serum neutrales chlorwasserstoffsaures Chinin im Verhältniss von 1 zu 2000 zu und behandelt mit einem

---

[1]) Ueber die Psorospermien. J. Müller's Archiv. 1854. S. 14—17.
[2]) Archiv f. mikrosk. Anatomie. I. S. 1 ff. Taf. II.
[3]) Ibid. III. 386.

Tropfen davon einen etwa gleich grossen Tropfen frischen Blutes, so sieht man keine oder höchstens noch ganz schwache Bewegungen der farblosen Blutkörperchen eintreten, während die rothen, soweit dies die mikroskopische Beobachtung mehrerer Stunden darthun kann, vollkommen unverändert bleiben. Die weissen Zellen sind in ihrer Mehrzahl rund und granulirt, zum Theil aufgebläht, der Kern ist sichtbar, und eine Steigerung der Temperatur bis zu 40 Grad und mehr bringt kein Aufleben der Bewegung mehr hervor.

Beginnen durch den Einfluss erhöhter Wärme Verdunstungen an der Peripherie des Deckgläschens, die bei gleichzeitigem Gebrauch einer guten feuchten Kammer natürlich nur sehr schwach sein können, und entstehen dann Strömungen im Präparat, so gewahrt man, dass ein grosser Theil der weissen Elemente seine Fähigkeit festzuhaften verloren hat und gleichmässig mit den übrigen rothen weiterschwimmt [1]).

Des Vergleiches wegen hatte ich in der nämlichen Weise auch Neutralsalze von Strychnin und Morphin geprüft und dabei das Resultat erhalten, dass jenes noch dem Chinin ähnlich, wenn auch in schwächerm Maasse einwirke, dass dieses aber kaum damit verglichen werden könne. Auf meine Veranlassung unternahm es Dr. Scharrenbroich [2]), in dieser Richtung weitere Prüfungen anzustellen. Zuerst vervollständigte er das, was sich für das

---

[1]) Wird darauf verzichtet, durch die Thermometerscala controllirte Resultate zu bekommen, so lässt sich der Versuch mit jedem guten Mikroskop und der feuchten Kammer anstellen. Die Bewegungen beginnen meist schon bei gewöhnlicher Zimmertemperatur. Selbstverständlich erhöht die Möglichkeit, auf dem heizbaren Objecttisch den Körperchen durch Steigern der Temperatur bis zur äussersten Fieberhöhe einen kräftigern Impuls beizubringen, das Interesse und den Werth des Versuches.

[2]) a. a. O. S. 3—5.

Chinin ergeben hatte, und gelangte im Wesentlichen zu demselben Resultat, dass bei Zusatz einer Lösung Chinins von 1 zu 1500—2000, die weissen Blutzellen bewegungslos sind und bleiben. Allerdings sah er bei einigen Versuchen einzelne schwache Bewegungen oder Ansätze dazu entstehen. Es mag dies zum Theil auf der schon von Lieberkühn beobachteten Verschiedenheit der Energie beruhen, womit die Bewegungen je nach Individuum und Zeit vor sich gehen; es mag das auch auf ungleichmässige Mischung der Präparate zurückzuführen sein, — jedenfalls sind die Unterschiede so gering, dass daraus kein Widerspruch gegen das Charakteristische des Chinin in seinem Verhalten zu den farblosen Zellen und ihren Lebensäusserungen hergeleitet werden kann. Wir werden später sehen, dass die gleichen Gesetze auch beim lebenden Thiere zur Geltung gelangen.

Gemäss den Prüfungen von Scharrenbroich ergeben sich für 14 andere Arzneistoffe in ihren Beziehungen zu den weissen Blutkörperchen folgende Verhältnisse:

Coniin. In destillirtem Wasser gelöst, 1 zu 2000; bei keinem eine Spur von Veränderung während mehrerer Stunden.

Kampher. In dest. Wasser, 1 zu 2000; alle dunkel, grob granulirt, anfänglich keine Veränderungen, erst nach einer Stunde sehr viele lebhaft. Die dunkelsten veränderten sich nicht. Bei einer Lösung von 1 zu 500 in Serum zeigten sich ebenfalls nach einiger Zeit und bei 30 bis 42 Grad lebhafte Bewegungen der meisten. Die dunkelsten blieben wieder starr.

Veratrin. In Wasser mit Zusatz von Chlorwasserstoffsäure bis zur Neutralisation gelöst, 1 bis 1500; nur bei einzelnen wenigen träge Veränderungen während etwa 1/4 Stunde, dann alle starr. Bei 1 zu 2000 war die Wirkung deutlich schwächer.

Salpetersaures Strychnin. In Serum gelöst,

1 zu 500; die meisten granulirt, anfangs in kräftiger Bewegung, nach 1/4 Stunde sämmtlich starr. Bei 1 zu 1000 ähnlich, nur dauern die Bewegungen etwas länger.

Quecksilberchlorid. In Serum gelöst, 1 zu 1000; nur noch sehr schwache Veränderungen bei einzelnen. Lösungen von $\frac{1}{1500}$ und $\frac{1}{2000}$ sind ebenfalls noch sehr giftig, wenn auch verhältnissmässig deutlich geringer.

Arsenigsaures Kali. In Serum gelöst, 1 zu 500; nirgendwo Bewegung. Bei 1 zu 1000 erscheint dieselbe bei allen in ziemlich normaler Weise.

Salzsaures Morphin. In Serum gelöst, 1 zu 1000; Veränderungen bei allen, aber meistens schwach. Bei 1 zu 2000 keinerlei Abweichung von dem Normalen.

Aconitin. In destill. Wasser gelöst, 1 zu 500; nur wenige dunkel, die hellen bewegen sich alle mehr oder weniger lebhaft.

Digitalin. In Serum gelöst, 1 zu 500; schon bei 17 Grad hübsche Veränderungen, die bei Bluttemperatur sehr energisch werden. Die meisten Zellen sind dunkler wie normal. Nach 1 1/2 Stunden hörte alles Leben auf. (Präparat ein wenig verdunstet.) Vier Versuche mit 1 zu 2000 ergaben nur sehr unbedeutende Einwirkung.

Coffeïn. In Serum gelöst, 1 zu 500; normales Aussehen, sehr ausgeprägte Veränderungen, anscheinend jedoch etwas verlangsamt.

Schwefelsaures Atropin. In Serum, 1 zu 500; kein charakteristischer Einfluss bemerkbar.

Essigsaures Bleioxyd. In Serum gelöst, 1 zu 500; viele sind granulirt und scheinen starr. Alle nicht granulirten sind lebhaft. Letztere sind die meisten.

Kreosot. In Wasser gelöst und mit Serum gemischt, 1 zu 300; kein giftiger Einfluss. Bei 1 zu 600, wo die Mischung noch deutlich nach Kreosot riecht, ist ebenfalls Alles durchaus normal.

Terpentinöl. Mit Serum gemischt, 1 zu 50; kei-

nerlei giftige Einwirkung bei einer Temperatur von 22 bis 42 Grad.

Als Resultat geht aus diesen sehr viele Zeit und Geduld erfordernden Untersuchungen Folgendes hervor: Das Chinin wird in seiner giftigen Eigenschaft auf die Protoplasma-Bewegungen der farblosen Blutzellen nur vom Coniin und ganz zu Anfang vom Kampher übertroffen. Die Wirkung des letztern ist schnell vorübergehend, wahrscheinlich wegen seiner Flüchtigkeit, die auf dem erwärmten Objecttisch natürlich recht zum Ausdruck kommt und von der ziemlich geräumigen feuchten Kammer nicht gehemmt wird.

Die verhältnissmässig und unerwartet geringe Wirkung anderer Stoffe, z. B. des Quecksilberchlorids, dürfte wohl auf deren Beziehungen zu dem Eiweiss des Blutserums zurückzuführen sein. — Sämmtliche Präparate stammten aus einer unserer besten Officinen, weshalb aus naheliegenden Gründen gleichwohl keine Garantie für die Reinheit derselben, besonders der noch wenig gekannten, wie Digitalin u. s. w., zu übernehmen ist. Nur für das Chinin bin ich dazu im Stande. — Dass Zusatz von Wasser in der ersten Zeit die Bewegung nicht stört, hat schon Lieberkühn angegeben.

Als Consequenz jener specifischen Eigenschaft des Chinin bot sich mir zuerst die Frage nach seiner bekannten Heilwirkung bei gewissen, mit Hyperplasie der Malpighischen Bläschen einhergehenden oder auf ihr wesentlich beruhenden Milztumoren dar. Man hat diese Frage, besonders von Seiten französischer Autoren[1]) dadurch zu lösen gesucht, dass man auf die contractile Natur des Milzgerüstes sein Hauptaugenmerk richtete und gestützt

[1]) Pagès, Gazette médicale. 1846. S. 584 (citirt nach Briquet, Traité thérapeutique du Quinquina et de ses préparations. 2me edit. 1855. S. 226).

auf Versuche an Thieren annahm, Chinin übe auf jenes Gewebe einen ähnlichen Einfluss aus, wie etwa der Inductions-Strom auf die Muskulatur. Küchenmeister stellte solche Versuche an Kaninchen, Kälbern und Schöpsen an, gelangte jedoch zu keinem positiven Resultat. Dagegen sah er bei zum Fasten genöthigten Schweinen nach starken Dosen Chinin die blossgelegte Milz sich deutlich zusammenziehen [1]). Es scheint mir, als ob die Verkleinerung der pathisch vergrösserten Milz nach meinen Untersuchungen eine einfachere Erklärung zuliesse. Ohne Zweifel wird in der Milz ein grosser Theil der weissen Blutzellen gebildet. Befinden sich die Bildungsstätten derselben, die Malpighi'schen Bläschen, im Zustand der Hyperplasie, wie das bei vielen Milztumoren der Fall ist, so muss die Folge davon Schwellung des ganzen Milzumfanges sein. Die Production der farblosen Elemente wird durch Chinin gelähmt, denn Alles, was ein Gift für einen gewordenen Körper ist, ist es, meist noch in höherem Grade, auch für den werdenden. Das Aufhören einer hauptsächlichen Ursache der Schwellung gestattet bald wieder eine genügende Thätigkeit der contractilen Fasern und damit Abschwellen des Organs. Diese Auffassung beruht übrigens keineswegs auf der wie ich glaube ziemlich naheliegenden Schlussfolge. Bei Fröschen, die ich zur Ausbildung von Mesenteritis herrichtete, liess sich meistens acut entstandene Milzanschwellung nebst Zunahme der farblosen Elemente im Blute nachweisen. Beides minderte sich gleichmässig durch Chinin-Injectionen von der Haut aus. Ich komme später auf diese Dinge ausführlicher zurück, gebe übrigens Kritikern jeder Sorte von vornherein gerne zu, dass meine Anschauung von dem Einfluss des Chinin auf Hyperplasie der Milzbläschen noch sehr der Erweiterung

[1]) Beiträge zur Pharmakodynamik. Nach Schmidt's Jahrb. Bd. 70. S. 13.

durch fernere auf diesen Punkt direct gerichtete Experimente fähig ist.

Ueber die Bedeutung der noch im Blute kreisenden farblosen Körperchen für den gesunden Organismus wissen wir leider physiologisch noch zu wenig Sicheres, als dass sich daraus schon Schlüsse ziehen liessen auf den Einfluss ihrer Vermehrung in acuten Krankheiten. Diese tritt auf in allen jenen Affectionen, welche, abgesehen von der Milz, Reizung irgend welcher Lymphdrüsen im Gefolge haben. Bei manchen entzündlichen Brust-Affectionen geben die Drüsen des Mediastinalraumes, bei Abdominal-Typhus die Peyer'schen Haufen und die Mesenterialdrüsen, beim Erysipel die Lymphcentren des Unterhautzellgewebes, bei der Pyämie der Chirurgen die Grenzdrüsen der afficirten Region den hauptsächlichsten Antheil dazu her. Weiter aber liess sich einstweilen keine directe Verbindung auffinden zwischen der Höhe genannter Zustände und der Quantität farbloser Zellen im Blut. Vergegenwärtigte man sich, dass Kranke mit ausgebildeter Leukämie Jahre lang existiren konnten, ohne Fieber oder gar Symptome entzündlicher Art darzubieten, so trat der Gedanke nahe, dass die weissen Zellen lediglich zufällige Begleiter von Fieber und Entzündung seien, keineswegs aber active Factoren eines derselben.

Die Untersuchungen von J. Cohnheim [1]) haben diese Frage in ein unerwartetes und günstiges Stadium

---

[1]) Ueber Entzündung und Eiterung. Virchow's Archiv. Bd. 40. S. 1 ff.

gebracht. Entzündung ist, erwiesenermassen wenigstens in vielen Fällen, nicht Wucherung der Bindegewebszellen innerhalb der dem Reiz ausgesetzten Theile, sondern Massenauswanderung der vermehrten farblosen Blutkörperchen aus den erweiterten Venen und Capillaren und Einwanderung in die Gewebe hinein. Der Vorgang ist, in seinen für uns wesentlichen Umrissen geschildert, folgender:

Wahrscheinlich durch den Entzündungsreiz der äusseren Luft erweitern sich im blosgelegten Mesenterium des Frosches, nach Cohnheim auch der Warmblüter, nach und nach die Gefässe. Die Zahl der weissen Körperchen im Blute vermehrt sich um ein Bedeutendes. In der sich bildenden weissen Randschicht innerhalb der Venen und Capillaren sieht man kräftige amöboide Bewegungen entstehen, denen bald Eintritt und Durchtritt durch die Stomata der Gefässwand (kleine, zwischen den Epithelien, besonders wo deren mehrere zusammenstossen, gelegene, durch die Ausdehnung der Gefässe erweiterte Lücken) folgt. Die so ausgetretenen weissen Blutkörperchen liegen nun als Eiterzellen in und auf dem Mesenterium, wandern theilweise weiter, bis sie mit den Zellen eines andern Gefässes zusammenstossen, und bilden in Verbindung mit dem ausgetretenen Fibrin die bekannten eiterigen Exsudatmassen. Die Substanz des Bindegewebes selbst hat keinerlei activen Antheil an diesem Vorgang.

Ich habe in Gemeinschaft mit Dr. Scharrenbroich diese Versuche mehrfach angestellt und mich von ihrer Richtigkeit überzeugt. Es lag sehr nahe, sie in Verbindung zu setzen mit dem, was ich über den Einfluss des Chinin auf die weissen Blutkörperchen unter der feuchten Kammer und bei gesteigerter Temperatur gesehen. War das Verhalten jener Elemente innerhalb des Körpers nicht wesentlich verschieden von dem auf erwärmtem Objecttisch, so musste sich durch geeignete Application des Chinin der Entzündungsprozess im Mesenterium des

Frosches herabsetzen, aufhalten und modificiren lassen; es musste sich die Ueberzahl der farblosen Elemente in dem Entzündungsblut vermindern, und es konnte kein oder nur ein schwaches eitriges Exsudat auf der klaren Bindegewebsmembran entstehen.

Es wurden im Ganzen 24 dahin zielende Versuche unternommen. Dieselben fielen selbstverständlich nicht alle gleich klar aus, keiner aber widersprach der gemachten Voraussetzung; die meisten bestätigten sie ganz genau.

Der grössern Deutlichkeit halber lasse ich hier einige der ursprünglichen und unmittelbar dem Hergang am Präparat entnommenen Notizen folgen und verweise für die Gesammtheit derselben auf die obengenannte Dissertation.

I. Versuch.

Ein mittelstarker Frosch, herrührend aus einer Collection von R. temporaria, die alle miteinander sehr zu dem reinen Entzündungsversuch sich geeignet erwiesen hatten, wird zuerst mit Curarin gelähmt, sodann mit 0,01 Gramm Chinin subcutan am Schenkel vergiftet und auf dem Objectträger befestigt. Schon nach kurzer Zeit zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen diesem Frosch und den bei den frühern reinen Versuchen benutzten. Die Zahl der weissen Blutkörperchen ist von vornherein nicht so gross wie sonst. Die stets eintretende Vermehrung derselben wird nicht sichtbar. Es existirt hier und da eine schwache Randschicht, aber zum Durchtritt kommt es nirgendwo. Die Milz bleibt ganz klein, bläulich roth, schlaff; das Mesenterium rein und durchsichtig. Nach einiger Zeit nimmt die Zahl der weissen Körperchen in den Gefässen etwas zu, wird aber durch Chineinspritzungen wieder verringert. Durchtritt wird nirgends beobachtet. Nach einer drittten Injection wird die Circulation viel langsamer und hört einige Stunden nachher ganz auf. Die

Milz ist unverändert. Das Mesenterium hat keine Trübung. —

Dieser Versuch zeigt, wie nach Einwirkung einer kleinen Quantität Chinin die Entzündung trotz der sehr wahrscheinlichen Disposition des Thieres dazu mehrere Stunden lang abgehalten wurde. Die Anhäufung der weissen Zellen nach längerer Zeit wird durch eine erneute Dosis des Arzneistoffes abermals niedergehalten. Die Entzündung bleibt von ihren ersten Anfängen an unterdrückt.

II. Versuch.

Ein mittelstarker Frosch erhält Curarin. Bald darauf wird 0,01 Gramm Chinin eingespritzt, das Thier um 11 Uhr auf dem Mikroskop befestigt. Die weissen Blutkörperchen erscheinen schon gleich Anfangs nicht in der Quantität, wie sie sonst bei reinen Curarinversuchen aufzutreten pflegten. Nach 25 Minuten findet sich eine hübsche Stelle, wo eine einseitige weisse Randschicht sich ausgebildet hat. Hier sind die meisten weissen Körperchen rund, nur einige etwas in die Länge gezogen. — 12 Uhr. Die weissen Zellen, welche bisher in grösserer Anzahl an der oben bezeichneten Stelle alle regungslos dalagen, sind sämmtlich verschwunden; neue scheinen nicht nachzufliessen. Es liegen jetzt vier schön fliessende Capillaren im Gesichtsfeld; alle zeigen sich gleich negativ. Ab und zu passiren einzelne weisse Körperchen die Gefässe und lassen eins oder das andere von sich zurück. — 12 Uhr 45 M. Die Zahl der weissen ist grösser geworden. Um 1 Uhr werden die ersten durchtretenden beobachtet; auch einige rothe treten durch. — 1 Uhr 30 M. Die weissen nehmen noch mehr an Zahl zu, der Durchtritt wird sehr lebhaft. Es werden nun 0,0025 Gramm Chinin injicirt, jedoch ohne sichtbaren Einfluss. Um 2 Uhr 15 M. wiederum die gleiche Quantität. Von jetzt an zeigt sich eine grosse Abnahme der weissen an Zahl. — 4 Uhr 30 M. Es ist bis jetzt

nirgends mehr ein Durchtritt beboachtet worden. Zuweilen zeigt sich ein schwacher Versuch dazu, aber ohne jeden Erfolg. Die betreffenden Zellen bleiben entweder regungslos liegen oder werden fortgeschwemmt. In der nächsten halben Stunde wird die Circulation sehr schwach; die kleinern Gefässe enthalten fast keine rothen Körperchen mehr; die weissen sind meistens rund und dunkel gekörnt und zeigen nicht die geringsten amöboiden Veränderungen. Die Milz ist klein geblieben. —

Zwei Stunden nach erster Chinineinwirkung lebhafter Durchtritt. Die Injection einer weitern aber sehr kleinen Gabe vermag denselben nicht zu hemmen. Es gelingt dies erst durch Wiederholung derselben. Bei der regelrechten Lebhaftigkeit, womit zu Anfang der dritten Stunde der Durchtritt sich in Gang setzte, lässt sich kaum bezweifeln, dass die fast plötzliche Sistirung nach der zweiten Gabe von 0,0025 Gramm nur dem Einfluss des Arzneistoffes zuzuschreiben ist.

IV. Versuch.

Mittelstarker Frosch. Schwache Curarinvergiftung; nur so viel, dass er sich einigermassen zum Aufstecken eignet. Die Circulation ist in allen Gefässen sehr lebhaft. Die weissen Zellen sind schon von vornherein in grosser Anzahl vorhanden und vermehren sich bald beträchtlich. An den Wänden der Gefässe bilden sich dichte Randschichten. Bald zeigen sich lebhafte amöboide Veränderung und vielfacher Durchtritt. Nachdem der continuirliche Durchtritt der weissen Blutkörperchen ins Mesenterium constatirt ist, wird 0,005 Gramm Chinin in den Schenkel injicirt. Es zeigt sich baldigst deutliche Abnahme der Zahl der weissen Körperchen, an den Gefässwänden sowie im Blutstrom. Die Circulation ist um ein Weniges verlangsamt. Amöboide Bewegungen und neue Durchtritte wer-

den im Lauf der folgenden zwei Stunden nicht mehr gesehen. —

Versuch III und V boten, weil sie nicht lange genug durchgeführt werden konnten, keine klaren Bilder dar; VI ist wieder sehr charakteristisch für das Aufhören der im vollen Zuge sich befindenden Entzündung von 10 Minuten nach der Injection an bis auf 4 Stunden weiter. — In VII wird das Thier nicht mit Curarin, sondern von Anfang an mit Chinin gelähmt. Wir hatten geglaubt, längere Widerstandsfähigkeit damit zu erzielen. Die Dosis war jedoch etwas hoch gegriffen; 0,012 Grm. für ein freilich kräftiges Exemplar, und es trat zu früh Stocken der ganzen Circulation durch Herzlähmung ein. — Versuch VIII, der während fast 9 Stunden durchgeführt wurde, zeigte ebenfalls das Unterbrochenwerden der ausgebildeten und energischen Entzündung. In diesem Präparat war die fast freie Zone sehr schön zu gewahren, die man parallel zu beiden Seiten des Gefässes erhält, wenn vom Blut aus das Nachwandern unmöglich gemacht ist, während in dem von Chinin noch nicht berührten Bindegewebe des Mesenteriums das Weiterkriechen ungehindert fortdauert.

Um einen bestimmten Maassstab für die Quantität des einzuspritzenden Salzes zu bekommen, und so zu verhindern, dass einerseits die Dosis entweder zu niedrig gegriffen wurde, und dann keine Einwirkung auf die Lebensthätigkeit der weissen Blutkörperchen zu Stande kam, oder anderseits bei zu hoher Gabe bald Lähmung der Circulation eintrat, wurde in Versuch IX der Frosch zuerst gewogen und dies Gewicht mit dem der injicirten Chiningabe verglichen. Es ergab sich dabei, dass von dem Gift $\frac{1}{3620}$ des Körpergewichts schon zu bald störende Nebenerscheinungen hervorrufe, die, wenn sie auch nicht im Stande sind, das in Bezug auf den Gang der Entzündung zu erlangende Resultat ganz zu verwischen, denn doch die Unmöglichkeit herbeiführen, es auf längere Zeit und da-

mit in mehrfachen Modificationen zu beobachten. So erging es mehr oder weniger mit den Versuchen X, XI und XII, bei denen Thiere mit durch anderweitige Einflüsse notorisch herabgesetzter Lebensenergie verwendet werden mussten. Die folgenden bis zu XVII einschliesslich gestatteten wieder bessere und längere Gelegenheit zum Constatiren der Chininwirkung. Ein etwas verändertes Bild bot dar der

XVIII. Versuch.

Starker Frosch von 53 Gramm Körpergewicht, erhält um 8 Uhr Curarin und wird um 9 Uhr auf dem Objectträger befestigt. Die Zahl der weissen Zellen vermehrt sich stark. Bald nach 10 Uhr beginnt der Durchtritt, der überall sehr lebhaft wird. Es wird besonders eine Vene ins Auge gefasst, deren Wand etwa viermal dicker ist, als der Durchmesser eines runden weissen Körperchens. (Bekanntlich sind die weissen Blutzellen des Frosches viel kleiner wie die rothen). Um 10 Uhr 30 M. waren aus dieser Vene, so weit sie im Gesichtsfelde lag, an der einen Seite fünf weisse Zellen vollständig ausgetreten. Eine grosse Anzahl anderer füllt die Gefässwand in ihrer ganzen Länge und Breite. Alle haben veränderte Gestalt und sind offenbar zum Austritt bereit. Im Innern des Gefässes ist die Anhäufung und Veränderung der weissen Zellen so bedeutend, dass man Einzelheiten nicht mehr zu erkennen vermag. — 10 Uhr 30 M. wird 0,01 Gramm Chinin, $\frac{1}{5300}$ des Körpergewichtes, eingespritzt. — Nach 10 Minuten zeigt sich die Circulation etwas verlangsamt, erholt sich jedoch sehr bald wieder. In der nun folgenden Stunde treten in der einen Hälfte des von dem Gefässe durchschnittenen Gesichtsfeldes gegen 60 Körperchen aus. Bei der entzündlichen Energie, die vorher in dem ganzen Gefäss sichtbar war, und der massenhaften Anhäufung in dem Lumen und der Wand des Gefässes muss diese Zahl

in Vergleich mit reinen Versuchen ohne Chinin als sehr gering erscheinen. Das Mesenterium bietet darum auch nicht den unter solchen Umständen gewöhnlichen Anblick einer mit Zellen bis zur vollen Undurchsichtigkeit bedeckten Fläche dar, sondern es wird von jenen wenigen ausgetretenen Zellen in nur ganz geringem Maasse getrübt. Die Zahl der Zellen im Gefässe selbst hat ein wenig von ihrer frühern Höhe verloren. Die Circulation ist fast eben so kräftig wie zu Anfang. — Um 11 Uhr 30 M. werden weitere 0,005 Gramm Chinin, $\frac{1}{1000}$ des Körpergewichtes injicirt. Der Einfluss auf die Circulation ist wahrnehmbar, jedoch ohne bedeutende Retardirung. Allmählig nimmt der Durchtritt so wie die Zahl der weissen Zellen entschieden ab. Die zu Anfang und noch bis vor einer Stunde voll gepflasterte Vene hat nur noch eine Randschicht. Ein Theil der Körperchen ist rund und grob granulirt. In der Venenwand liegen mehrere, die ebenfalls granulirt aber doch gestreckt sind. Sie scheinen starr, denn während der folgendeu Stunde bieten sie nicht die mindeste Veränderung dar. Ganz gehemmt ist der Durchtritt nicht, deutlich jedoch so viel, dass während die vorher immigrirten Zellen im Bindegewebe noch weiter rücken, man eine mit der Gefässwand parallel verlaufende, relativ lichte Zone sich bilden sieht. An einzelnen Stellen, wo vorher der Durchtritt sehr lebhaft war, und wo dies der sonstigen Erfahrung gemäss gerade am energischsten andauern sollte, tritt kein einziges mehr aus. Die Bewegungen der wenigen, die noch zum Durchtritt gelangen, sind so träge, dass es schwer wird, sie zu sehen. Während dessen stockt die Circulation in der Vene zuweilen, retablirt sich jedoch bald wieder und wird dann fast ebenso lebhaft wie vor der letzten Injection. Um 1 Uhr 15 M. ist der Stand der Dinge unverändert. Wenige weisse Zellen im Gefäss, noch weniger dicht an seiner Aussenseite, Durchtritt nicht zu gewahren. Die Circulation zuweilen

etwas anhaltend, im Ganzen jedoch kräftig. Gegen 3 Uhr wird dieselbe sehr schwach, meist stockend. Amöboide Bewegungen sind bei den sehr wenigen weissen Körperchen innerhalb und ausserhalb der Gefässe sehr deutlich zu erkennen. Der Durchtritt wird nirgendwo wahrgenommen. Gegen 4 Uhr wird die Circulation fast vollständig stockend und das Präparat darum nicht weiter beobachtet.

Dieser Versuch ist bemerkenswerth wegen der Dicke der zur Beobachtung gewählten Venenwand; einmal weil er aufs Neue darthut, was der erste Autor über diesen Gegenstand bereits sah, dass auch die stärkern Venen den Durchtritt gestatten; sodann weil das Sistiren der Bewegungen nach aussen hin durch Chinin sich nirgends so deutlich veranschaulichen liess, als inmitten eines ganze Mengen von weissen Zellen umfassenden und ziemlich scharf abgegränzten Streifens, wie ihn hier die Venenwandung darstellte.

Der Versuch XIX fiel ebenfalls vollkommen klar aus. — Wegen des Unversehrtseins der Circulation bis zuletzt ist ziemlich wichtig der

XX. Versuch.

Starker Frosch von 54,90 Gramm erhält zuerst Curarin, etwa 2 Stunden später 0,01 Gramm Chinin und wird um 10 Uhr 30 M. befestigt. Die Circulation stockt im Anfang etwas, das Mesenterium ist sehr hell. Die Zahl der weissen Zellen im Blut ist zuerst ziemlich unbedeutend. Der Kreislauf stellt sich bald wieder her. Es dauert nicht lange, bis man Durchtrittsresultate gewahrt, die jedoch im Vergleich mit reinen Versuchen unzweifelhaft geringer sind. — Um 4 Uhr Nachmittags werden 0,005 Gramm Chinin nachgespritzt, worauf die Circulation in keiner Weise reagirt. Der Durchtritt ist immer noch vorhanden, eine Vermehrung seiner Endresultate jedoch nicht nachzuweisen. Trotz fast 7stündiger Dauer relativer Euer-

gie in den Bewegungen einzelner Zellen, ist das vorhandene Exsudat höchst geringfügig. — Um 4 Uhr 45 M. werden 0,0025 Gramm Chinin nachgespritzt, wonach die Circulation sich bald etwas verlangsamt aber dennoch sehr kräftig bleibt. Die Zahl der weissen Körperchen in den Gefässen ist noch sehr gross; im Bindegewebe des Mesenteriums scheint sie geringer zu werden. Binnen einer Viertelstunde erreicht der Kreislauf seine vorige Stärke wieder. Die Zahl der weissen Zellen ausserhalb der Gefässe wird immer lichter. Bis gegen 6 Uhr 30 M. wird kein Durchtritt mehr beobachtet. Parallel mit den Gefässen finden sich fast ganz reine Randschichten; im Blutstrom sind die weissen Körperchen sehr an Zahl vermindert. Amöboide Bewegungen sind nirgendwo zu gewahren. Allenthalben runde und grob granulirte Formen. Im Mesenterium wird ihre Anzahl dauernd geringer; sie sind hier jetzt sehr leicht zu zählen, was vorher unmöglich gewesen, weil zu viele frisch ausgetretene dort lagen. Die Circulation ist in allen Gefässen sehr gut. Der Frosch athmet sehr kräftig; Cornea und Nickhaut reagiren gut. — Um 7 Uhr sind die Gefässe ausserhalb ganz rein, die Abnahme der weissen Zellen im Blute dauert fort, im Bindegewebe des Mesenteriums werden die Contouren der in früheren Stunden ausgetretenen Körperchen immer undeutlicher, nirgends zeigen sich auch nur Andeutungen amöboider Formen. Genau so verhält sich Alles gegen 9 Uhr. Weisse Zellen sind im Blut fast gar nicht mehr vorhanden. Die Circulation ist beinahe intact zu nennen. —

Das Thier hatte also binnen etwa 7 Stunden 0,01 + 0,005 + 0,0025 Gramm = 0,0175 oder $\frac{1}{3137}$ seines Körpergewichts Chinin bekommen. Für Jeden, der mit dem Gang der Exsudatbildung vertraut war, konnte der entschieden hemmende Einfluss auf dieselbe nicht dem geringsten Zweifel unterliegen. Die Circulation aber blieb, eben weil die starke Dosis auf den Raum mehrerer Stun-

den vertheilt wurde, ohne vergiftende Einwirkung auf das Herz. Es fällt aber damit ein Einwand weg, den man vielleicht bei früheren Versuchen hätte machen können, dass nämlich die bedeutende Verlangsamung der Circulation die Ursache des Nichtdurchtretens gewesen sei. Indess thuen schon die ersten Untersuchungen Cohnheim's dar[1]), dass daran ernstlich nicht gedacht werden kann. Sodann ist ja gerade die Energie der amöboiden Bewegungen ausser der Erschlaffung der Gefässwand die hauptsächlichste Ursache des Durchtretens, und diese ist nirgends grösser als in einem einfachen Bluttropfen auf dem Objectisch, wo doch von Druck gar keine Rede sein kann.

Ein anderer Einwand läge vielleicht näher. Bei pharmakologischen Versuchen ist der Trugschluss des *post hoc ergo propter hoc* so oft begangen worden, dass gerade hier eine Wiederholung desselben mehr wie sonstwo zu befürchten ist. Man weiss, nicht alle Entzündungsversuche am Froschmesenterium verlaufen gleich rasch oder beginnen schon in den ersten Stunden. Zuweilen dauert es »deren 3 bis 4; ja 12 bis 15 und darüber«, ohne dass auch nur leise Anfänge deutlich werden. Ich habe nun derartige Verzögerungen des beginnenden Durchtrittes nie erlebt, vermuthlich weil ich mich nur der rasch reagirenden Rana temporaria bediente. Aber, was ich abgesehen davon bei etwa 12 Vorversuchen nie gewahrte, und wovon Cohnheim keine Silbe erwähnt, ist dies, dass bei gut andauernder Circulation, sowohl in Bezug auf das Herz wie auf die Wegsamkeit des einzelnen Gefässes gesprochen, jemals eine in vollem Gang begriffene Exsudatbildung binnen wenigen Minuten zum theilweisen oder absoluten Stillstand gelangte; dass ferner die hohe Zahl der weissen Körperchen in solchem Maasse wie bei den besprochenen

[1]) a. a. O. S 56.

Versuchen sich je spontan vermindert hätte. Dazu kommt, dass die beobachtete Abnahme der inflammatorischen Symptome stets in gradem Verhältniss stand zu der injicirten Quantität des Medicamentes, und dass die Entzündung wieder wuchs, wenn aus der Länge der Zeit eine partielle Ausscheidung oder Zerlegung desselben im Blute unterstellt werden musste. Selbstverständlich konnte hier nur eine längere Reihe von Versuchen beweisend sein. Wer durch sie nicht genau überzeugt werden sollte, dem kann ich allerdings nur empfehlen, dieselben von jenen ersten Anfängen auf dem erwärmten Objecttische an in einer ähnlichen Zahl zu wiederholen. Ich glaube kaum, dass dann noch theoretische Einwendungen übrig bleiben.

Wie mehrfach mitgetheilt, bildete sich in den Präparaten, wo die Entzündung durch Chinin vom Blut aus unterbrochen wurde, fast regelmässig eine lichte und freie, mit dem Gefäss parallele Zone, welche dadurch verursacht wurde, dass keine oder nur wenige neue Körperchen nachkamen, die bereits durchgetretenen und von dem Chinin jedenfalls viel geringer getroffenen aber im Mesenterium ungestört weiter wanderten. Es knüpfte sich daran die Frage, wie wohl das Bild sich gestalten würde bei localer Chininapplication, während das Blut davon freigelassen werde. Die Versuche XXI und XXII gaben darauf die leicht schon zu vermuthende Antwort. Es wurde Chinin in geruchlosem Jodserum, 1 zu 500, gelöst, in dem aufgespannten Frosch eine kräftige Entwickelung der Exsudation abgewartet, und nun das Mesenterium auf einer Fläche mit der Chininlösung bepinselt. Diese Bepinselung brauchte kaum einige Mal wiederholt zu werden um folgende Erscheinungen hervorzurufen:

Innerhalb der Gefässe sowie in ihren Wandungen ändert sich wesentlich nichts. Die Erweiterung desselben, die Auspflasterung mit weissen Zellen und deren Eindringen in die Wandungen bleibt ungeschwächt. Draussen im

Mesenterium jedoch angelangt sterben die neuentstandenen Eiterzellen sofort ab. Sie werden kreisrund, schwärzlich, bewegungslos, häufen sich schliesslich in einem dichten Streifen dem Gefässe entlang an und werden von hier durch die nachdrückende Emigration weitergeschoben. Je weiter sie sich so vollständig passiv vom Gefäss entfernen, um so mehr zerfallen sie zu körnigem Detritus. Wird die Aufpinselung mehrmals im Verlauf einiger Stunden wiederholt, so scheint auch die bekannte Einwirkung vom Blut aus in Folge der Resorption des Chinin durch das Mesenterium eintreten zu können. Es wurde darauf jedoch weniger geachtet. Die locale Wirkung ist höchst charakteristisch und bietet die giftige Wirkung des Chinin auf die farblosen Blutkörperchen noch fast anschaulicher dar, als die Versuche auf dem heizbaren Objecttisch. Allerdings trägt dazu auch besonders die grössere Concentration des Alkaloides bei. Wie sich schwächere als $^1/_5$procentige Lösungen local angewandt verhalten, habe ich nicht untersucht. —

Die Verminderung der weissen Körperchen im Blute des Thieres selbst gab sich am klarsten im Nichterscheinen, beziehentlich im Wiederaufhören der Randschicht kund. In Gefässen mit gut durchsichtigen Wandungen konnte man zuweilen den ganzen Boden wie davon ausgepflastert sehen. Nach Chinininjection lichteten sich hier die Haufen, offenbar weil erstens die Klebrigkeit der Körperchen, eine ihrer bekannten vitalen Eigenschaften, gelitten hatte und dann, weil nur wenige nachrückten, um an Stelle der weitergegangenen festzuhaften. Der Unter-

schied in den Mengeverhältnissen war in den citirten 20 Versuchen fast ausnahmslos so bedeutend, dass directe Zählungsversuche überflüssig schienen. Der grösseren Genauigkeit wegen und um das Experiment schon jetzt an Warmblütern zu erproben, verfuhr ich folgendermassen:

Ein kräftiges, etwa 6 Wochen altes Kätzchen von 2 Zollpfund Gewicht wird um 9 Uhr aufgebunden, nachdem ihm unmittelbar vorher 2 in etwas Milch geschlagene Eier in den Magen eingebracht worden waren. Es wird sodann die Schenkelvene bloss gelegt und aus derselben vermittels einer Pravaz'schen Spritze Blut entnommen. Davon wird ein verdünntes Blutpräparat, das sich zum Abzählen eignet, in folgender Weise hergestellt:

Aus der Spritze wird durch genaues Einstellen der Schraube eine kleine Quantität Blut in ein entsprechendes Gefäss gebracht, worin vorher die sechsfache Menge Jodserum deponirt worden war. Das Ganze wird schnell und genau gemischt und darin ein am untern auswendigen Ende mit Fett bestrichenes sehr feines Haarröhrchen von 3 Centimeter Länge, das mit einer bequemen Handhabe versehen ist, eingetaucht. Das Röhrchen wird durch vorsichtiges Ausblasen auf dem Objectglas entleert, und der dünne Tropfen mit einem starken Deckgläschen ziemlich gleichmässig vertheilt.

Das Abzählen geschah so, dass bei einer Vergrösserung von Hartnack's System Nr. 7 eine Reihe von Gesichtsfeldern in Bezug auf die weissen Zellen durchsucht wurde. Ich that dies zuerst 40 mal, dann, als sich auch bei einer geringern Zahl Uebereinstimmung zeigte, 20 mal.

Das Versuchsthier bot gleich nach dem Aufbinden 114 farblose Zellen in 40 Gesichtsfeldern dar. Die Zählung wurde mehrere Mal vorgenommen und gab annähernd ähnliche Resultate. — Um 10 Uhr Injection von 0,18 Grm. Chinin unter die Haut. Das Thier wird losgebunden. Etwa 10 Minuten später erbricht das Thier einige unver-

daute Fleischmassen, die es früh am Morgen bekommen hatte, jedoch keine Eisubstanz. Es ist wie betrunken und dreht sich fortwährend taumelnd umher.

Die Temperatur, die leider vorher nicht gemessen worden war, beträgt um 11 Uhr im Anus 36,8, der Puls hat 130 in der Minute. Um 11 Uhr 5 M. treten kurz dauernde Streckkrämpfe von Rumpf und Extremitäten auf. Der Puls fällt bald auf 108 Schläge. Es wird wieder Blut und zwar aus einer andern Vene entnommen. Genaue Zählungen werden diesmal nicht gemacht. Der Augenschein lehrt jedoch unverkennbar, dass eine wesentliche Vermehrung oder Verminderung nicht eingetreten ist.

Letzteres hätte allen Voraussetzungen gemäss nun freilich der Fall sein müssen. Dass es nicht so war, wird uns nicht wundern, wenn wir die hier in Betracht kommenden Verhältnisse von Nahrung und Körpergewicht mit einander vergleichen. Das Thier hatte in der Frühe rohes Fleisch gefressen und dann pro Pfund seiner eigenen Masse 1 Ei mit Milch angerührt bekommen, was bei einem Menschen von 150 Pfund der Aufnahme von mindestens ebensoviel Eiern gleichkäme. Es blieb demnach nur zu verwundern, wenn wir uns hier bekannter physiologischer Thatsachen erinnern, dass die Quantität der weissen Zellen nicht enorm vermehrt war, und so liess sich schon in dem Gleichbleiben derselben ein Symptom der Chininwirkung erkennen.

Um 11 Uhr 50 M. ist die Temperatur im Anus mit aller Genauigkeit 33,5 Grad. Der Puls ist wegen der Jactationen des Thieres nicht zu zählen. Dasselbe fühlt sich kalt an und zeigt vollkommene Bewusstlosigkeit.

Um 4 Uhr Nachmittags ist das Thier wieder ganz munter und läuft spielend umher. Die Temperatur hat sich auf 37,5, der Puls auf 260 erhöht. Das Thier wird wieder aufgebunden und ihm gleich darauf wie oben ausgeführt Blut entnommen. Es werden verschiedene Präpa-

rate gemacht und abgezählt. Die höchste Zahl in 20 Gesichtsfeldern beträgt 171 weisse Zellen, die niedrigste 122. Das Thier erhält mittlerweile 0,06 Chinin. Lebhafte Versuche, sich von dem Operationsbrett loszumachen.

5 Uhr 15 M. Temp. 36,2. Puls 196. Es werden jetzt, also etwa 1 Stunde nach der zweiten Chinininjection, neue Blutpräparate angefertigt und abgezählt. Das 1. Präparat zeigt in 20 Feldern der einen Hälfte des Deckgläschens 51 weisse Zellen, in 20 der andern deren 42. — Das 2. Präparat ebenso 33 und 26. — Das 3. Präparat 30 und 33. — Das gäbe kürzer zusammengestellt folgende Verhältnisse:

Morgens vor allem Chinin in 20 Gesichtsfeldern 57 farblose Zellen. Die Zahl bleibt ungefähr gleich bei massenhafter Einfuhr von Nahrung und gleichzeitigen $\frac{1}{5555}$ des Körpergewichtes Chinin. Pause von 4 Stunden, während deren das Thier sich wieder vollkommen erholt. Die Zählung weist jetzt nach **146** Zellen ($\frac{171 \text{ u. } 122}{2}$) in 20 Feldern. Chinin $\frac{1}{16666}$ des Körpergewichtes; nach 1 Stunde **36** Zellen im Durchnitt in der nämlichen Flächenzahl.

Das Thier war am folgenden Morgen wohl und munter und zeigte keinerlei Nachwirkung des Arzneistoffes.

Vorstehender Versuch gab nur Auskunft über die Verhältnisse bei ein und demselben Thier. Wie bekannt, wechselt auch unter physiologischen Zuständen mit der Füllung des Magens und Dünndarms die Zahl der weissen Blutkörperchen ausserordentlich rasch. Bei der Ueberfülle der diesmal eingeführten Nahrung, die, wie die fernere Beobachtung des Thieres erwies, vollkommen regelrecht verdaut wurde, kann dies Bedenken hier nicht leicht Platz greifen. Der Controlle wegen unternahm ich im Institut des Herrn Prof. Rindfleisch noch folgenden Doppelversuch:

Zwei 3wöchentliche Kätzchen von 1 Pfund 7 Loth und 1 Pfund 2 Loth Gewicht werden aufgebunden, nachdem

sie die ganze Nacht vorher gefastet hatten. Des Abends waren sie zuletzt mit einer gleichen Quantität Milch gefüttert worden.

Um 11 Uhr erhalten beide vermittels eines elastischen Katheters je eine Unze Milch. Das weisse Thier hat, nüchtern seit 15 Stunden, eine Temperatur von 35, das graue von 36 Graden. Ersteres bietet in 40 Gesichtsfeldern 214, letzteres 294 farblose Körperchen dar.

Es bekommen darauf beide wieder je 1/2 Unze Milch eingespritzt. Die Pulsfrequenz beträgt beiderseitig gegen 240 in der Minute. Nach 1/2 Stunde wird dem grauen Thiere, mit der stärksten Ziffer von weissen Zellen, 0,02 Gramm Chinin subcutan injicirt. Nach 10 Minuten beginnt der Chininrausch. Das Thier kann sich kaum auf den Beinen halten, dreht sich im Kreise, läuft ziemlich rasch aber schwankend rückwärts und legt sich endlich ganz apathisch hin.

Zwei Stunden nach der Injection ist der Chininrausch vorüber. Das Thier ist zwar ruhiger, nicht zum Spielen geneigt, läuft jedoch wieder umher. Seine Temperatur ist 36,9, während das nicht chininisirte 37,8 darbietet. Um 2 Uhr 45 M. werden weitere 0,01 Gramm injicirt, eine Stunde später abermals die nämliche Quantität. Danach 1/2 Stunde werden von beiden Kätzchen gleichzeitig Blutpräparate angefertigt. Sie ergeben in 20 Gesichtsfeldern der einen Hälfte der betreffenden Präparate für das Thier

ohne Chinin 174 weisse Zellen
mit » 9 » »

und in ferneren 20 Gesichtsfeldern der andern Hälfte der Präparate ohne Chinin 170 weisse Zellen
mit » 8 » »

Mehrere andere Präparate beider Kätzchen zeigen der allgemeinen Schätzung nach ganz gleiche oder ähnliche Verhältnisse. Die Temperatur beträgt 38,5 bei dem einen und 35,6 Grad bei dem andern.

Um 5 Uhr 45 M. erhalten beide, die seither frei umherliefen — das chininisirte immer noch etwas afficirt — je ½ Unze Milch, das graue dann abermals 0,01 Chinin.

Um 6 Uhr 30 M. wird ein Tröpfchen direct aus der Vene unvermischt unter das Deckgläschen gebracht. Bei dem weissen Thier zeigen sich Massen farbloser Körperchen, gegen 25 bis 30 in jedem Gesichtsfeld; bei dem grauen gelingt es kaum, deren überhaupt zu finden. Der Unterschied ist so in die Augen springend, dass es offenbar überflüssig gewesen wäre, abermals die Zählung anzustellen. Die Temperatur ist 38,1 und 33,1 Grad. Mit diesem enormen Abfall sind verbunden Apathie, Unfähigkeit sich aufrecht zu halten, 50 Respirationen und 180 Pulse in der Minute. Das Thier verendete in der Nacht in Folge der für sein zartes Alter und seine relativ schlechte Ernährung übermässigen Chiningaben, etwa $\frac{1}{10,000}$ seines Körpergewichts. Es unterliegt keinem Zweifel, dass die tödtende Dosis zur Constatirung einer bedeutenden Verminderung der weissen Körperchen durchaus überflüssig war, denn diese wird allein schon dadurch bewiesen, dass das Thier vor der letzten Chininjection fast munter erschien und doch damals schon die enormen Differenzen mit seinem Genossen darbot. —

Diesen 24 Versuchen über das Verhalten der weissen Blutkörperchen zu dem Chinin habe ich noch hinzuzufügen, dass in keinem Falle an den rothen etwas Aussergewöhnliches beobachtet wurde. Freilich war die ganze Aufmerksamkeit bei den nicht immer sehr leicht zu übersehenden Verhältnissen so auf die weissen Elemente concentrirt, dass in Betreff der rothen uns möglicherweise dennoch etwas entgangen sein könnte.

Auf die Verhältnisse der Dosirung zwischen unsern Experimenten und dem Usus in der Therapie werde ich später zurückkommen.

3. Klinische Folgerungen.

So ergibt sich denn bis jetzt eine zweifache Wirkungsweise des Chinin; die antizymotische und die antiphlogistische. Zwei andere Erscheinungen bleiben vorläufig ungelöst, die specifische Heilung der Intermittenten und der so häufig beobachtete günstige Einfluss auf nicht typische Neurosen.

Hier fehlt zur Möglichkeit der Erkennung einstweilen die pathologische Grundlage. Wir wissen durch die Untersuchungen F. Schulze's und seiner Nachfolger, was Gährung und Fäulniss ist; auch der Vorgang der plastischen Entzündung ist in einer seiner hauptsächlichsten Formen durch die Untersuchungen von Cohnheim uns klar vor die Augen gelegt. Nach beiden Richtungen hin können wir die Wirkung des Chinin in ihren Einzelnheiten verfolgen und überwachen, denn wir kennen eben die dazu nothwendigen Einzelnheiten der Vorgänge selbst oder doch ihrer naheliegenden Analogien. Von dem Wesen der Intermittenten dagegen wissen wir kaum etwas Sicheres, als dass sie Vergiftungen durch Exhalationen putrider Pflanzenzersetzung sind. Die Angaben Salisbury's[1]), dass die Malariafieber veranlasst werden durch die Aufnahme

[1]) On the cause of intermittent and remittent fevers. Aus dem Amer. Journ. of med. sciences 1866, Januar, ref. im Centralbl. 1866 S. 427.

einer zu den Protococcaceen (Urkornalgen) gehörenden mikroskopischen Pflanze in das Blut, würden zwar sehr mit dem harmoniren, was ich über die Einwirkung des Chinin auf solche Gebilde gefunden habe. Als bewiesen können dieselben jedoch noch nicht gelten. Die intermittirenden Fieber können auch nicht zu den Affectionen gerechnet werden, in welchen Vermehrung der weissen Elemente des Blutes ein hervorragendes Symptom bildet. De Pury und Hirt haben durch Zählungen nachgewiesen, dass bei Intermittens deren Zahl sogar abnimmt. Ersterer untersuchte das Blut von 14 Kranken und 3 eben Genesenen, bei denen die Percussion aber noch eine vergrösserte Milz nachwies. In der Apyrexie wich das Verhältniss der farblosen Zellen zu den gefärbten nicht erheblich von dem normalen ab; während des Paroxysmus fand sich eine Abnahme der farblosen, und nach der Heilung, jedoch bei noch vorhandener Milzanschwellung, zeigte sich wieder das normale Verhältniss [1]). Es lässt schon dies allein uns schliessen, dass nicht jeder Milztumor mit einer übermässigen Production der genannten Zellen verbunden zu sein braucht; dass demnach, wenn wir solche Anschwellungen wahrscheinlich anderer Art nach Chiningebrauch verschwinden sehen [2]) nicht nothwendig die giftigen Beziehungen des Chinin zu jenen Körperchen die Ursache davon sind. — Eine erhebliche Vermehrung derselben findet sich im Milzbrandblut der Thiere [3]). Es kommen schon auf 3 rothe 1 bis 2 farblose. Schwefelsaures Chinin wird hier als sehr wirksam empfohlen, zweimal täglich 3 Gramm in einem starken Weidenrindendecoct (Salicin).

Ueber die Beziehungen der farblosen Blutkörperchen zum Chinin habe ich, ob das gleich schon aus früher angeführ-

---

[1]) Virchow's Archiv. VIII. S. 298.

[2]) Griesinger, a. a. O. S. 68.

[3]) Anacker, ref. in Schmidt's Jahrbüchern. Bd. 118. S. 230.

ten Einzelheiten hervorgeht, noch zu bemerken, dass zwischen denen des Menschen und des Frosches eine hinreichende Uebereinstimmung in diesem Punkt existirt. Prüft man die weissen Zellen des Frosches auf dem Objecttisch, so ergibt sich, dass sie dem Zahlenverhältniss gemäss gegen Chinin mindestens keine geringere Resistenz als die des Menschen darbieten. Man wird nicht weit von der Wahrheit abgehen, wenn man beide Wesen hierin gleich stellt.

In Betreff der nicht typischen Neurosen, die durch Chinin geheilt oder gebessert werden, kennen wir meistens kaum auch nur das ursprüngliche ätiologische Moment, noch viel weniger den pathologisch-anatomischen Verlauf. Für Vorgänge dieser Art liessen sich vielleicht die Ergebnisse der Arbeit von Schlockow anziehen. Er experimentirte unter der Leitung von Heidenhain mit Fröschen und Kaninchen und constatirte bei den Warmblütern, die er mit Chinin bis zum vollen Sopor vergiftet hatte, Abnahme der Sensibilität und Reflexerregbarkeit; bei den Fröschen trat dies in erhöhtem Maasse hervor[1]). Der grössere Theil der Versuche bezieht sich auf die Herzwirkung des Chinin und thut dar, dass dieselbe von dem Vagus ganz unabhängig ist. Eulenburg und Simon haben diese Versuche am Frosch wiederholt und für dieses Thier bestätigt und erweitert[2]). Zuerst werden die Centralheerde der Reflexaction im Rückenmark und später die der Empfindung und willkürlichen Bewegung im Hirn gelähmt, und diese Lähmung erfolgt immer, mag die Reflexaction nun normal oder durch Strychnin pathisch erhöht sein. — Höhere Thiere wurden in Bezug auf das Verhalten ihres Nervensystems zu Chinin nicht geprüft; der

---

[1]) De Chinii sulfurici vi physiologica experimenta nonnulla. Inaug.-Diss. Breslau. 1860. S. 16 ff.

[2]) Ueber die Wirkung des schwefelsauren Chinins auf das Nervensystem. Reichert's Archiv für Anatomie u. s. w. 1865. S. 423—443.

Schluss vom Frosch allein auf den Menschen, der übrigens von den genannten Autoren auch nicht gemacht wird, ist aber bei Nervengiften durchaus unzulässig. Man kann sich davon leicht durch subcutane Application des vornehmsten Nervinums der Pharmakologie, des salzsauren Morphin, überzeugen, und wird finden, dass der Frosch davon Quantitäten ohne besondere Reaction oder gar Schaden erträgt, die geeignet sind, einen gesunden Menschen zu narkotisiren. Eine Erklärung der Chininwirkung in Neurosen von solchen Versuchen aus wird deshalb nicht eher möglich sein, als bis ihre Ergebnisse auch an höhern Thieren, besonders Omnivoren, und ohne Herbeiführen eines tödtlichen Sopors sich bestätigt haben. Nach Dietl, der viel und mit grossen Dosen am Menschen operirte, ruft das Chinin in den Empfindungsnerven keine wichtige Veränderung hervor. Wenn es schien, dass einige Kranken eine gewisse Stumpfheit des Gefühls äusserten, so musste dieselbe, nach seiner Meinung, sicher nur von der durch den Gebrauch des Mittels gleichzeitig hervorgerufenen Betäubung hergeleitet werden. Auch die lähmungsartige Abspannung in der Muskulatur führt er auf diese Betäubung zurück [1]).

Auf Abhalten der Eiterexsudation bezieht sich eine Angabe Lebert's. Er nennt unter den gegen Cystitis und Pyelitis innerlich anzuwendenden Adstringentien das Chinin und das Chinoidin und leitet wie es scheint von ihrem Durchtritt durch die Harnorgane die heilenden Wirkungen derselben her [2]). — Skoda, bei dem gewiss kein zu grosses Vertrauen auf Arzneimittel unterstellt werden

---

[1]) Von dem Uebergang des Chinin in den Harn, dessen Wirkung und Anwendung. Wiener med. Wochenschrift. 1852. Nr. 47 bis 50. S. 779.

[2]) Handbuch der praktischen Medicin. 1863. II. S. 701 u. 757.

darf, hält das Chinin in »intermittirenden Pneumonien« indicirt, wo es nicht nur die Fieberparoxysmen unterbreche, sondern auch die Entwicklung des entzündlichen Infiltrats in der Lunge angeblich hemme[1]). — Es wird Sache des directen an Thieren anzustellenden Experimentes sein, zu untersuchen, ob auch die Ausschwitzungen auf Schleimhäute und in die parenchymatösen Gewebe unter dem hemmenden Einfluss des Chinin stehen. —

Wenn nun aber der Einfluss des Chinin auf septicämische und entzündliche Vorgänge so bestimmt sich kund gibt, wie geschieht es dann, dass derselbe im Leben so oft vergebens erwartet wird? — Zweierlei Gründe scheinen mir dafür klar vorzuliegen. Zuerst die meistens zu schwache Dosirung des Mittels, sodann der öftere Mangel an Resorption im Magen und Darmkanal.

Wir haben gesehen, dass Infusorien, Pilze, Gährungs- und Fäulnissprozesse immer nur auf eine bestimmte Concentration mit Sicherheit reagiren; dass zum Sistiren der amöboiden Bewegungen auf dem heizbaren Objecttisch ein geringeres Verhältniss wie das von 1 zu 4000 nicht angewendet werden darf[2]); dass die Entzündung im Mesenterium des Frosches nur bei Einverleibung des Chinin von 1 zu 4000—5000 seines Körpergewichtes in entschiedener Weise aufhört; dass endlich eine auffallende Verminderung der farblosen Blutzellen beim Warmblüter doch ein Verhältniss von $\frac{1}{25,000}$ bis $\frac{1}{20,000}$ der Schwere des Thieres fordert. Nehmen wir von diesen Erfahrungen behufs Anwendung auf den Menschen die heraus, die in Folge directen Nachweises über fast gleiche Widerstandskraft gleich-

---

[1]) Therapie der Lungenentzündung. Allg. Wiener med. Ztg. 1863. Nr. 5 und 6. Ref. im Centralblatt. 1863. S. 186.

[2]) Es ist diese Ziffer, statt 2000, natürlich mit Weglassen des zugesetzten zur Lösung nöthigen Serums, das etwa die Hälfte beträgt, zu verstehen.

bedeutender Elemente am meisten dazu sich eignet, so müssten wir, um z. B. bei der Peritonitis eines Menschen von 150 Pfund Körpergewicht eine entschiedene Sistirung zu erzielen, etwa 12 bis 15 Gramm Chinin (3 bis 4 Drachmen) pro dosi oder doch in nicht zu langen Zwischenräumen getheilt verabreichen. Das wird nun wohl doch in den meisten Fällen sein Bedenken haben. Wir werden aber auch kaum erwarten wollen, so unmittelbare Wirkungen wie bei dem als Schema geltenden Experiment zu erlangen. Es stehen uns ja eine Reihe ähnlich wirkender Agentien für unsern Zweck zu Gebot; ich nenne hier nur die methodische Wärmeentziehung durch Wasser. Das Chinin wird seinen Zweck nicht verfehlen, wenn es mit ihnen zusammen in Gaben zur Anwendung gelangt, die ohne einen dauernden Nachtheil herbeizuführen, zu der Intensität des zu bekämpfenden Uebels in einem annähernden, auf das Experiment gegründeten Verhältniss stehen. Absolute Heilmittel gibt es ebensowenig wie absolute Gifte. Für beide Begriffe ist an erster Stelle die relative Grösse der Dosis massgebend. Jedenfalls dürfen wir nicht eher behaupten, das Chinin leiste nichts Besonderes in septicämischen und entzündlichen Zuständen acuter Art, als bis wir an die Grenze des Möglichen hinangegangen sind. Wir werden uns dazu um so leichter entschliessen können, als in so vielen derartigen Fällen der lethale Ausgang ja doch die traurige Regel ist.

Aber die Scheu vor grossen Gaben Chinin hat nicht einmal historische Berechtigung. Die in der Literatur aufgeführten Vergiftungsfälle geben, soweit sie mir bekannt sind, keine reinen Bilder der Tödtung durch das Alkaloid, sondern durch gleichzeitige und wichtigere Nebenumstände. Noch vor wenigen Jahren kam der Fall vor, dass ein 30jähriger Mann, der an einer mit Delirien, Diarrhöen und Milzanschwellung einhergehenden fieberhaften Krankheit litt, binnen einer Viertelstunde 20 Gran schwefelsaures

Chinin und 6 Gran Cinchonin erhielt, sein Zustand sich fast unmittelbar nachher verschlimmerte und er einige Stunden später tödtlich endete. Das Obergutachten der Königlichen wissenschaftlichen Deputation, deren erster Referent Frerichs war, ging dahin, dass der Tod durch jene Chininquantität nicht veranlasst worden sei[1]). Wir erfahren bei dieser Gelegenheit, dass 60 Gran vielfach gegen hartnäckige Intermittenten innerhalb 24 Stunden mit gutem Erfolg angewandt wurden; dass Briquet und Andere bei Rheumatismus in derselben Frist 100 Gran nehmen liessen[2]); dass Bazire seiner eigenen Frau 260 Gran, später sogar 400 Gran gab, ohne ihr Leben zu gefährden. »Wenn solche Dosen Chinin — so fährt der competente Berichterstatter fort — sich auch keineswegs für den ärztlichen Gebrauch empfehlen lassen, so beweisen doch diese Erfahrungen, dass der menschliche Organismus viel grössere Mengen dieses Medicamentes, als die dem Denatus gereichte Gabe, verträgt, ohne todbringende Folgen. In der ärztlichen Erfahrung, so weit sie uns zu Gebote steht und in der Literatur niedergelegt ist, gibt es keinen Fall, wo durch 20 Gran Chinin bei einem erwachsenen Menschen der Tod herbeigeführt wäre.« — Dass dasselbe nicht zu den indifferenten Arzneien gehört, in zu grossen Dosen allerlei Gehirnerscheinungen und bei zu

---

[1]) Ob Tödtung durch Chinin? In Casper's Vierteljahrschrift. 1862. Bd. 21. S. 40—45.

[2]) In seinem vorher citirten reichhaltigen Werke über die Chinarinde gelangt dieser sehr erfahrene Autor (S. 590) u. A. zu folgendem Schluss: »Dans la fièvre typhoïde, le rhumatisme artieulaire aigu, les hémorrhagies, les névralgies et les névroses intermittentes, enfin dans les eas où l'on veut entraver un travail imminent de suppuration, on doit donner le sulfate de quinine à des doses de 2 à 4 grammes (35—65 Gran) par jour.« Auf den Inhalt der beiden Kapitel: »Emploi du quinquina dans les pyogeniés et dans les phlegmasies« gehe ich ein anderes Mal ein.

lange fortgesetzter Darreichung oder auch bei einmaligem Uebermass durch Lähmung der contractilen Substanz des Herzens den Tod herbeiführen kann, wird dadurch natürlich nicht verneint.

Ich führe, da mir hierüber keine eigene Erfahrungen vorliegen, aus der Literatur noch einige weitere Beobachtungen an. Sie dürften in Anbetracht der Befürchtungen die man bei allen, und besonders den nicht intermittenten Affectionen gegen grössere Chinindosen fast allgemein hat, nicht überflüssig sein. — Quevenne gab einem Kranken mit perniciöser Intermittens am 1. und 2. Tag je 60 Gran, am 3. aber 110 Gran. Aus dem Referat[1]) geht nicht hervor, dass Nachtheil entstanden. Dietl theilt 28 Krankengeschichten mit Chininanwendung mit[2]). Darunter ist eine, wonach eine 30jährige Frau wegen seit 5 Jahren bestehender Epilepsie (die Milz klein, Gesichtsfarbe gesund, kein Fieber) zuerst kleine Gaben Chinin erhielt, die gar nicht wirkten. Nach mehrmaligen Gaben von ½ Drachme auf einmal trat bedeutende Linderung ein, doch hörten die Anfälle nicht auf. Man steigerte die Gabe allmählig bis zu 2 Drachmen täglich, so dass Patientin die eine Hälfte des Morgens die andere des Abends nahm. Nach diesen ausserordentlich grossen Gaben, welche die Kranke jedoch ohne alle Beschwerden ertrug, hörten die epileptischen Anfälle auf, und die Patientin verliess endlich nach 3 Monaten vollkommen gesund das Spital. Die Genesung war ein Jahr nachher noch constant. — Eine Frau von 32 Jahren litt seit mehreren Jahren an heftigen Neuralgien der Bauchplexus. Zehn Gran Chinin täglich durch 4 Wochen gereicht, also über ½ Unze zusammen, brachten der Kranken Schlaf, Esslust, gute Gesichtsfarbe und

---

[1]) Ueber die Gegenwart des Chinin im Urin beim Gebrauch grosser Dosen. Schmidt's Jahrb. Bd. 23. S. 4.

[2]) a. a. O. S. 780—784.

Gesundheit wieder. — Einen Fall von rheumatischen Neuralgien der Hand und des Vorderarms behandelte Handfield Jones zuerst mit 5, dann mit 10 Gran 3 mal täglich; zuletzt gab er 15 Gran 2 mal täglich 3 Wochen lang (macht 1 Unze 2½ Dr. in dieser kurzen Zeit), worauf Genesung erfolgte. Ganz ähnlich wurde in einem zweiten derartigen Falle verfahren[1]). Cabanellas behandelte 7 Fälle von Puerperalfieber mit 10 bis 15 Ctgrm. (1⅔ bis 2½ Gran) Chinin stündlich Tag und Nacht, — die Kranken wurden wenn nöthig geweckt — bis Nachlass der allgemeinen wie örtlichen Symptome eintrat. War das Fieber 3 bis 4 Tage hindurch ganz weggeblieben, und waren die örtlichen Erscheinungen zugleich verschwunden, so wurde allmählig immer weniger gereicht. Ein nachtheiliger Einfluss wurde keinmal wahrgenommen[2]). — Nach einer mündlichen Mittheilung des Herrn Dr. Ahrens, früher Arzt in Guatemala, nahm ein dort an Febris quotidiana duplex leidender deutscher Ansiedler binnen 42 Stunden 4 Drachmen schwefelsaures Chinin. Das Fieber verschwand; von irgend welchen nachtheiligen Folgen des Arzneistoffes war nichts zu bemerken. — Das Bedürfniss grösserer Dosirung bei continuirlichen Fiebern findet sich übrigens mehrfach ausgedrückt. In Betreff des Einflusses auf den Verlauf des Thyphus abdominalis gibt Liebermeister an, dass man im Allgemeinen bei Dosen unter 1 Scrupel nicht auf eine leicht erkennbare Wirkung rechnen dürfe[3]).

Die Gewissheit der Resorption ist zu einer rationellen Anwendung des Chinin ebenso nöthig, wie das Ausreichende seiner Dosirung. Viele Aerzte, die in Fiebergegenden thätig sind, folgen noch jetzt der alten Maxime, beim sog. Status gastricus der Malariakranken erst Brech- oder Pur-

---

[1]) Lancet, 23. 1855. Ref. in Schmidts Jahrb. Bd. 113. S. 302.
[2]) Gazette hebdom. 1862. 12. Ref. a. a. O. Bd. 117 S. 64.
[3]) a. a. O. S. 30.

girmittel vorauszuschicken, weil das Chinin sonst nicht anschlage. Man kann sich, falls dies richtig ist, dabei nur denken, dass Saburral-Zustände des Magens und der sie begleitende Katarrh die Resorption ganz hindern oder doch hemmen. In letzterm günstigern Fall werden die an und für sich genügend grossen Quantitäten jedenfalls erst allmählig resorbirt, bald wieder ausgeschieden, und aus diesem Modus folgt, wie aus den Untersuchungen von L. Hermann bekannt ist, Unwirksamkeit sonst heterogener Stoffe. Dietl machte die constante Beobachtung, dass, wenn der Magen überfüllt war, wovon er sich durch die Percussion überzeugte, das Chinin in den Harn entweder gar nicht, oder nur in der allergeringsten Menge überging; dass es zuweilen plötzlich überzugehen aufhörte, obgleich es sich schon früher durch einige Zeit reichlich zu zeigen pflegte[1]). Mit grosser Wahrscheinlichkeit ist anzunehmen, dass Chinin, welches nicht in dem sauer reagirenden Magen selbst aufgesaugt worden ist, wenigstens zum Theil mit den Fäcalmassen abgeht. Seine Salze werden aus ihren Lösungen durch Alkalien gefällt, im Dünndarm angelangt werden sie darum sehr wahrscheinlich in eine schwer zu resorbirende Form gebracht. Ich behalte mir vor, diese Anschauung durch directe Versuche, welche freilich allein entscheiden können, näher zu prüfen. Jedenfalls dürfte es schon jetzt klar sein, dass man bei der Darreichung eines so wichtigen Mittels in wichtigen Fällen sich stets von dem Uebergang desselben ins Blut durch die Anwesenheit im Harn zu überzeugen hat. Auf die chemischen Methoden des Nachweises komme ich ebenfalls bei anderer Gelegenheit zurück. Einstweilen sei hier noch erwähnt, dass die Resorption grosser Chiningaben doch wohl ohne Zweifel in gradem Verhältniss steht zu der Löslichkeit des

---

[1]) a. a. O. S. 777

Präparates. Das Sulfat löst sich erst in 800, das Muriat in 60 Theilen Wasser mittlerer Temperatur. Versetzt man letzteres noch mit Salzsäure, um die Löslichkeit zu erhöhen, so fügt man ein den ersten Wegen physiologisch eigenes Agens hinzu, dessen in kleinen Gaben ausgezeichnete Wirkung bei mancherlei Störungen der Magenverdauung anerkannt ist. Es wäre darum noch nachträglich zu wünschen, dass die 7. Auflage der Preussischen Pharmacopöe statt des Chinium hydrochloratum, das früher officinell war, das basische Chinium sulfuricum gestrichen hätte. —

Bonn, Druck von Carl Georgi.

Erklärung der Tafel.

(Von den rothen Blutkörperchen ist wegen der Stromschnelle nur die Farbe sichtbar.)

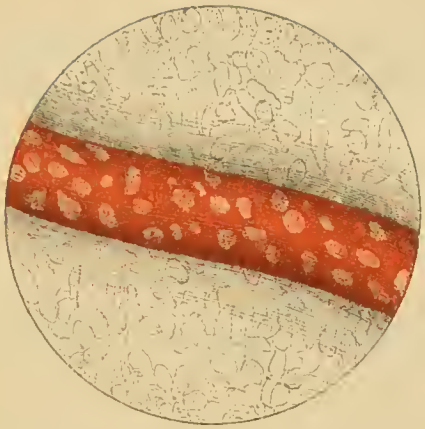
Figur 1. **Entzündungsversuch ohne Medicament.** Das Mesenterium liegt voll von Eiterzellen, die sämmtlich aus der Vene stammen. Diese selbst ist mit theils runden, theils amöboid veränderten farblosen Blutzellen dicht ausgekleidet [1]).

Figur 2. **Entzündungsversuch nach subcutaner Injection von Chinin.** Das Gefäss enthält nur wenige farblose Zellen, und diese sind rund und grob granulirt. Die vor der Injection ausgewanderten sind in und auf dem Mesenterium weiter gerückt, dagegen ist nur eine spärliche Zahl nachgekommen.

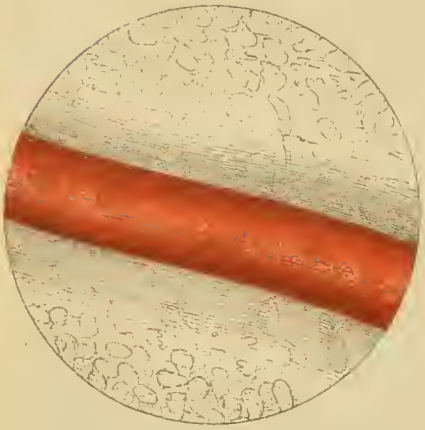
Figur 3. **Entzündungsversuch nach örtlicher Anwendung des Chinin.** Innerhalb der Vene ist das Verhältniss unverändert wie in Figur 1; ausserhalb findet keine Weiterbewegung statt. Die farblosen Blutkörperchen liegen abgestorben dicht an der Aussenwand der Vene und werden von den ungestört nachwandernden mechanisch weitergehoben.

[1]) Der Entdecker des Vorganges in Figur 1 hat darauf verzichtet, eine Abbildung zu liefern (vgl. a. a. O. S. 46). Ich musste mir dies wegen des nothwendigen Vergleiches mit den modificirten Vorgängen in Figur 2 und 3 gestatten. Im Uebrigen zweifle ich nicht daran, dass auch seine Präparate die Figur 1 an Klarheit weit übertreffen.

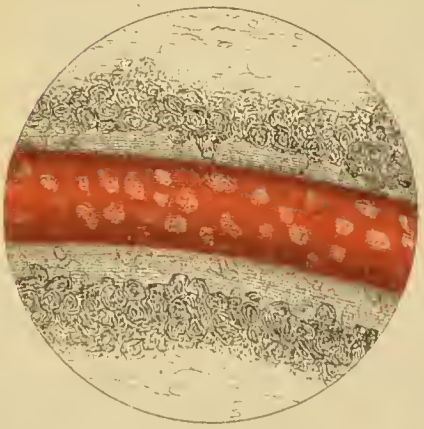
1



2



3



Lith. Anst. von A. Henry in Bonn.